Health Canada Santé Canada

Your health and safety... our priority. *Votre santé et votre sécurité... notre priorité.*

Ligne directrice sur la qualité de l'air intérieur résidentiel
Document d'évaluation scientifique

ACÉTALDÉHYDE

Ligne directrice sur la qualité de l'air intérieur résidentiel

Document d'évaluation scientifique

ACÉTALDÉHYDE

Bureau de la qualité de l'eau et de l'air
Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs

Santé Canada est le ministère fédéral chargé d'aider les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur santé. *Nous évaluons l'innocuité des médicaments et de nombreux produits de consommation, aidons à améliorer la salubrité des aliments et offrons de l'information aux Canadiennes et aux Canadiens afin de les aider à prendre de saines décisions. Nous offrons des services de santé aux peuples des Premières nations et aux communautés inuites. Nous travaillons de pair avec les provinces pour nous assurer que notre système de santé répond aux besoins de la population canadienne.*

Also available in English under the title :
Residential Indoor Air Quality Guideline – Science Assessment Document, Acetaldehyde

Pour obtenir des exemplaires supplémentaires, veuillez communiquer avec :

Publications
Santé Canada
Ottawa, Ontario K1A 0K9
Tél. : 613-954-5995
Téléc. : 613-941-5366
ATS : 1-800-465-7735
Courriel : info@hc-sc.gc.ca

La présente publication peut être obtenue dans d'autres formats, sur demande.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2017

Date de publication : juin 2017

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier. Toutefois, la reproduction en multiples exemplaires de cette publication, en tout ou en partie, à des fins commerciales ou de redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable du ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5 ou copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca.

Cat. : H144-42/2-2017F-PDF
ISBN : 978-0-660-08273-8

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX **6**

LISTE DES FIGURES **7**

LISTE DES ACRONYMES ET DES ABRÉVIATIONS **8**

RÉSUMÉ **9**

PRÉAMBULE **16**

1.0 CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES ET CHIMIQUES **18**

2.0 SOURCES DANS L'ENVIRONNEMENT **18**

2.1 Sources extérieures 18
2.2 Sources intérieures 19

3.0 CONCENTRATIONS DANS L'AIR INTÉRIEUR ET EXTÉRIEUR **21**

4.0 TOXICOCINÉTIQUE **26**

4.1 Absorption, distribution, métabolisme et excrétion 26
4.2 Modélisation pharmacocinétique à base physiologique 29

5.0 EFFETS SUR LA SANTÉ **30**

5.1 Effets chez l'homme 31
5.1.1 Effets respiratoires *31*
5.1.2 Effets sur la reproduction et le développement *33*
5.1.3 Cancérogénicité *33*
5.2 Études toxicologiques 34
5.2.1 Effets respiratoires *34*
5.2.3 Effets sur le système nerveux central *37*
5.2.4 Effets sur le système immunitaire *38*
5.2.5 Effets sur la reproduction et le développement *38*
5.2.6 Génotoxicité *39*
5.2.7 Cancérogénicité *39*
5.3 Résumé des effets sur la santé 42
5.4 Mode d'action de la cancérogenèse 44
5.4.1 Événement précurseur : Saturation de la capacité métabolique pour la détoxication de l'acétaldéhyde *45*
5.4.2 Événements clés n^{os} 1 et 2 : Cytotoxicité et prolifération cellulaire accrue qui en découle dans les tissus olfactif et épithélial *46*
5.4.3 Événements clés n^{os} 3 et 4 : Formation d'adduits à l'ADN et de liaisons transversales ADN-protéines, et mutations dans les tissus olfactif et épithélial *46*
5.4.4 Événement clé n^{o} 5 : Développement de tumeurs dans les tissus olfactif et respiratoire de la cavité nasale *49*
5.4.5 Concordance entre la concentration et la réponse et association temporelle *49*
5.4.6 Pertinence pour l'homme *50*
5.4.7 Confiance dans le mode d'action proposé *51*

6.0 ÉTABLISSEMENT DES CONCENTRATIONS DE RÉFÉRENCE POUR LES EXPOSITIONS DE COURTE ET DE LONGUE DURÉES 52

6.1 Concentration de référence pour l'exposition de courte durée 52
6.2 Concentration de référence pour l'exposition de longue durée 53
6.3 Comparaison entre l'exposition dans les habitations canadiennes et la concentration de référence, et établissement des LDQAIR 54
6.3.1 Concentration de référence et LDQAIR pour l'exposition de courte durée 55
6.3.2 Concentration de référence et LDQAIR pour l'exposition de longue durée 55
6.4 Incertitudes et futurs travaux de recherche 55

7.0 LIGNES DIRECTRICES PROPOSÉES 56

7.1 Temps d'échantillonnage 56
7.2 Recommandations pour la gestion des risques 56

8.0 REFERENCES 58

ANNEXE A : ÉTUDES D'EXPOSITION HUMAINE 70

ANNEXE B : ÉTUDES TOXICOLOGIQUES 74

ANNEXE C : AUTRES LIGNES DIRECTRICES ET ÉVALUATIONS 83

C1. Lignes directrices pour l'exposition de courte durée 83
C2. Lignes directrices pour l'exposition chronique produisant des effets non néoplasiques 84
C3. Évaluations de la cancérogénicité 85

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Propriétés physiques et chimiques de l'acétaldéhyde 18
Tableau 2 Concentrations intérieures, extérieures et personnelles ($\mu g/m^3$) d'acétaldéhyde au Canada 23
Tableau 3. Incidence cumulée des tumeurs de la cavité nasale des rats Wistar (Woutersen et al., 1986) 41
Tableau 4. Lignes directrices proposées pour l'acétaldéhyde dans le milieu intérieur 56

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Distribution des concentrations d'acétaldéhyde dans l'air intérieur par saison dans les études de Santé Canada 24
Figure 2 Distribution des ratios I/E par saison dans les études de Santé Canada 25
Figure 3 Métabolisme et génotoxicité de l'acétaldéhyde dans les voies respiratoires supérieures 28

LISTE DES ACRONYMES ET DES ABRÉVIATIONS

8-OHdG	8-hydroxy-2'-désoxyguanosine
ACS	AcétylCoA synthétase
ADN	Acide désoxyribonucléique
ALDH	Aldéhyde déshydrogénase
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
CEH	Concentration équivalente chez l'homme
CIRC	Centre international de Recherche sur le Cancer
CO_2	Dioxyde de carbone
COV	Composé organique volatil
CRf	Concentration de référence
CT_{05}	Concentration tumorigène associée à une augmentation de 5 % de l'incidence des tumeurs
dG	Désoxyguanosine
DMENO	Dose minimale avec effet nocif observé
DMEO	Dose minimale avec effet observé
DSENO	Dose sans effet nocif observé
DSEO	Dose sans effet observé
ETMG	Erreur-type de la moyenne géométrique
FeNO	Fraction de monoxyde d'azote dans l'air expiré
FI	Facteur d'incertitude
FTS	Fumée de tabac secondaire
h	Heure
I/E	Intérieur/extérieur
IC	Intervalle de confiance
LDQAIR	Ligne directrice sur la qualité de l'air intérieur résidentiel
MDF	Panneau de fibres de densité moyenne
min	Minute
MMC	Mitomycine C
OMS	Organisation mondiale de la Santé
OSB	Panneau de grandes particules orientées
PBPK	Pharmacocinétique à base physiologique
PC_{20}	Concentration de provocation qui provoque une chute de 20 % du VEMS
PdG	N^2-propano-deoxyguanosine
ppb	Partie par milliard
ppm	Partie par million
RD_{50}	Concentration qui entraîne une diminution de 50 % de la fréquence respiratoire
sRVA	Résistance spécifique des voies aériennes
US EPA	United States Environmental Protection Agency
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde

RÉSUMÉ

Contexte

L'acétaldéhyde est un liquide incolore et inflammable, à l'odeur âcre et irritante, qui est volatil à la température et à la pression ambiantes. Il est présent dans l'air intérieur et extérieur. Dans leur *Liste des substances d'intérêt prioritaire, rapport d'évaluation : acétaldéhyde* (2000), Environnement Canada et Santé Canada ont conclu que l'acétaldéhyde est toxique en vertu la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (LCPE) (1999)*, car il s'agit d'un agent pouvant être un cancérogène génotoxique; toutefois, une grande incertitude persiste quant aux véritables risques de cancer associés à cette substance. Depuis la parution de ce rapport, un certain nombre d'études clés ont été publiées, y compris certaines concernant le mécanisme de la cancérogenèse de l'acétaldéhyde. Par conséquent, afin de tenir compte des incertitudes liées au mécanisme de cancérogenèse de l'acétaldéhyde et déterminer plus précisément les risques pour la santé associés à l'éxposition aux concentrations généralement mesurées dans les maisons canadiennes, en tenant compte des données scientifiques publiées récemment, une priorité élevée a donc été accordée à l'évaluation complète des risques pour la santé de l'acétaldéhyde et l'élaboration d'une Ligne directrice sur la qualité de l'air intérieur résidentiel (LDQAIR).

Le présent document passe en revue les recherches épidémiologiques, toxicologiques, les donnéesd'exposition ainsi que les conclusions découlant d'examens complets effectués par des organisations reconnues à l'échelle internationale se consacrant à la santé et à la protection de l'environnement. Il met l'accent sur les recherches publiées après le dernier examen exhaustif et établit de nouvelles limites d'exposition de courte et longue durées dans l'air intérieur. Cette LDQAIR est destinée à fournir des limites d'exposition recommandées qui réduiraient au minimum les risques pour la santé humaine et à appuyer l'élaboration de mesures visant à limiter les émanations d'acétaldéhyde. D'après le présent document, comparativement aux nouvelles lignes directrices proposées, les concentrations mesurées dans les maisons canadiennes ne présentent pas un risque pour la santé.

Sources et exposition

L'acétaldéhyde est omniprésent dans le milieu ambiant. Les sources naturelles extérieures comprennent les processus de respiration des végétaux supérieurs et les émissions provenant des incendies de forêt. La combustion constitue une importante source anthropique d'acétaldéhyde, cette substance étant générée par la combustion incomplète de matière organique et du carburant des véhicules automobiles. Les émissions issues de la production industrielle, de l'entreposage, du transport ou de l'élimination de produits contenant de l'acétaldéhyde résiduel peuvent également contribuer aux concentrations dans l'air ambiant. L'oxydation de composés organiques volatils (COV) de source naturels ou anthropiques présents dans l'atmosphère peut engendrer la formation secondaire d'acétaldéhyde.

Comme il existe de nombreuses sources d'émission d'acétaldéhyde dans le milieu intérieur, les concentrations y sont souvent plus élevées qu'à l'extérieur. La combustion incomplète dans les foyers, les poêles à bois et la fumée secondaire du tabac ainsi que certains procédés de cuisson (notamment avec l'huile de cuisson) peuvent libérer des quantités significatives d'acétaldéhyde

dans l'air intérieur. Les émissions de produits de finition intérieure (les revêtements en vinyle et les tapis, p. ex.) et de matériaux de construction en bois (les panneaux de fibre et les panneaux de particules, p. ex.) ainsi que les peintures, les teintures, les adhésifs, les produits calfeutrants et les mousses d'étanchéité peuvent également contribuer aux concentrations d'acétaldéhyde dans l'air intérieur. L'infiltration des gaz d'échappement des véhicules dans la résidence en provenance d'un garage attenant constitue une autre source d'acétaldéhyde.

Certains biens de consommation peuvent contribuer directement aux concentrations d'acétaldéhyde à l'intérieur comme les produits de consommation parfumés (p. ex., les assainisseurs d'air, les assouplisseurs liquides et les feuilles assouplissantes pour la sécheuse contenant de l'acétaldéhyde), alors que d'autres y contribuent de façon indirecte par la formation secondaire d'acétaldéhyde découlant de la réaction de l'ozone avec d'autres aérosols organiques dans l'air intérieur. Il a été établi que les concentrations élevées d'acétaldéhyde dans l'air intérieur sont liées à une densité d'occupation élevée et fort probablement causées par l'activité des occupants, dont la respiration qui libère l'acétaldéhyde produit de façon endogène.

Les concentrations médianes d'acétaldéhyde relevées en hiver et en été, entre 2005 et 2010, par les études d'exposition menées par Santé Canada dans quatre villes (Edmonton, Halifax, Regina et Windsor) se situaient entre 10,5 et 48,7 $\mu g/m^3$ (à l'intérieur), et entre 2,4 et 7,2 $\mu g/m^3$ (à l'extérieur) (Santé Canada 2010a, 2010b, 2012, 2013). Dans l'une de ces études (Windsor), des mesures de l'exposition personnelle ont également été recueillies, la médiane se situant entre 18,6 et 39,3 $\mu g/m^3$. En général, le rapport entre les concentrations d'acétaldéhyde dans l'air intérieur et l'air extérieur était systématiquement supérieur à 2,5, ce qui indique une prédominance des sources intérieures d'acétaldéhyde.

Effets sur la santé

Au cours d'études toxicologiques et d'exposition humaine en milieu contrôlé, on a examiné les effets sur la santé de l'exposition à l'acétaldéhyde, bien qu'il n'existe que très peu de données épidémiologiques liées à l'exposition à cette substance dans l'air intérieur. La présente évaluation établit la limite de l'exposition de courte durée à l'aide des résultats d'une étude d'exposition humaine en milieu contrôlé, et la limite de l'exposition de longue durée repose sur les données toxicologiques issues d'une étude sur un modèle de rongeur. Les résultats d'autres études toxicologiques et d'exposition humaine contrôlée ont engendré des données probantes.

Les données provenant des études humaines et toxicologiques permettent de conclure que les effets de l'exposition de courte et longue durées par inhalation à l'acétaldéhyde surviennent aux endroits où la substance entre en contact avec l'organisme. Les lésions tissulaires et le développement du cancer, particulièrement dans les voies respiratoires supérieures, en sont les principaux effets sur la santé.

Études chez l'humain

Dans le cadre d'études effectuées chez l'humain, l'exposition aiguë à des concentrations d'acétaldéhyde aussi faibles que 22 mg/m^3 a induit une irritation des yeux et potentialisé la bronchoconstriction après une provocation à la métacholine, et a causé une irritation du nez et de la gorge à une concentration entre 50 et 200 ppm (89 et 357 mg/m^3) (Myou et al., 1994b; Silverman,

Schulte et First, 1946). Il a été établi que des concentrations plus élevées (entre 350 et 1000 mg/m^3) d'un aérosol d'acétaldéhyde provoquaient directement une bronchoconstriction chez les personnes souffrant d'asthme (Myou et al., 1993, 1994b, 1994c, 1995; Fujimura et al., 1997; Prieto et al., 2000, 2002a, 2002b) et un effet bronchoconstricteur chez celles souffrant de rhinite allergique (2240 mg/m^3) (Prieto et al., 2002b). Les données épidémiologiques liées aux effets à long terme chez l'humain proviennent d'une seule étude transversale menée auprès d'enfants d'âge scolaire (Flamant-Hulin et al., 2010) montrant une association statistiquement significative entre l'exposition à l'acétaldéhyde (mesurée dans les salles de classe) et une augmentation de l'inflammation pulmonaire chez les enfants non asthmatiques et non chez les enfants asthmatiques.

Études toxicologiques

Chez les animaux de laboratoire, l'exposition aiguë à l'acétaldéhyde a induit une irritation et une bronchoconstriction. En ce qui a trait à l'irritation sensorielle, la concentration la plus faible ayant réduit de moitié la fréquence respiratoire chez la souris était une exposition de 10 minutes à la concentration la plus faible de 2845 ppm (5080 mg/m^3) (Steinhagen et Barrow, 1984), alors qu'une exposition à une concentration d'acétaldéhyde supérieure ou égale à 25 ppm (45 mg/m^3) a augmenté la vasodilatation dans les voies respiratoires supérieures chez le rat (Stanek et al., 2001).

Dans les études animales, l'exposition de longue durée par inhalation d'acétaldéhyde a provoqué un certain nombre d'effets non néoplasiques principalement au niveau les voies respiratoires supérieures, plus particulièrement une inflammation et des lésions tissulaires (dégénérescence, hyperplasie et métaplasie). Dans les études chez le rat, l'exposition de longue durée à l'acétaldéhyde a provoqué des effets indésirables sur l'épithélium olfactif et respiratoire de la cavité nasale, et des lésions ont été signalées à des concentrations aussi faibles que 268 mg/m^3 et d'autres parfois dans le larynx, le pharynx et la trachée à des niveaux d'exposition généralement plus élevés (Woutersen et al., 1984, 1986; Saldiva et al., 1985; Appelman et al., 1986; Woutersen et Feron, 1987; Cassee et al., 1996a; Cassee, Groten et Feron, 1996b; Oyama et al., 2007; Dorman et al., 2008; Feron, Kruysse et Woutersen, 1982; Woutersen et al., 1984, 1986). Les tissus trachéaux et laryngés étaient plus sensibles que la cavité nasale dans les études chez le hamster, mais ces effets ont été observés à des concentrations plus élevées que celles des études chez le rat (Kruysse, Feron et Til, 1975; Feron, 1979; Feron, Kruysse et Woutersen, 1982), ce qui indique une différence liée à l'espèce. D'autres effets indésirables, c'est-à-dire une activité bactéricide pulmonaire réduite (Aranyi et al., 1986), une hyperréactivité accrue des voies respiratoires (Kawano et al., 2012), des effets neurologiques (Ortiz, Griffiths et Littleton, 1974; Shiohara et al., 1985) et une altération du poids des gonades (Kruysse, Feron et Til, 1975), ont été signalés dans quelques études animales. Un retard de croissance et une mortalité ont été observés lors de l'exposition à des concentrations les plus élevées (entre 4464 et 8929 mg/m^3) (Kruysse, Feron et Til, 1975; Feron, 1979; Feron, Kruysse et Woutersen, 1982).

Le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé l'acétaldéhyde comme cancérogène du groupe 2B (peut-être cancérogène chez l'humain) (CIRC, 1999). Il a été établi que l'acétaldéhyde est génotoxique et mutagène, provoquant des lésions de l'ADN sous forme d'adduits à l'ADN, de liaisons transversales ADN-ADN et ADN-protéines et d'adduits plus complexes (passés en revue dans Albertini, 2013) ainsi que des effets mutagènes dans les systèmes d'essai in vitro (Environnement Canada et Santé Canada, 2000) et une étude d'inhalation in vivo menée chez des souris knockout pour l'aldéhyde déshydrogénase 2 (ALDH2) (Kunugita et al.,

2008). L'exposition chronique par inhalation a provoqué des effets cancérogènes chez le rat et le hamster à des concentrations qui ont induit des altérations tissulaires dans les voies respiratoires supérieures, avec des différences liées à l'espèce pour ce qui est des concentrations induisant des effets non néoplasiques. Chez le rat, l'exposition chronique à la concentration la plus faible (1339 mg/m^3) a produit une augmentation proportionnelle à la concentration de l'incidence des adénocarcinomes de l'épithélium olfactif et des carcinomes des cellules squameuses de l'épithélium respiratoire (Woutersen et al., 1986). Chez le hamster, l'exposition chronique à une concentration d'acétaldéhyde supérieure ou égale à 2946 mg/m^3 a entraîné une importante augmentation de la fréquence des tumeurs du larynx (Feron, 1979; Feron, Kruysse et Woutersen, 1982).

Sous-populations sensibles

Des études portant sur l'exposition de courte durée de volontaires ont révélé que les asthmatiques constituent un sous-groupe sensible à l'acétaldéhyde inhalé (Myou et al., 1993; Prieto et al., 2000, 2002b). Un polymorphisme de l'ALDH2 (l'ALDH2-2, le variant non fonctionnel prévalent dans 40 à 50 % de la population asiatique, qui a une incidence considérable sur la vitesse de métabolisation de l'acétaldéhyde après la consommation d'alcool) pourrait être à l'origine d'une susceptibilité accrue à l'exposition à l'acétaldéhyde. Bien que les effets induits par le formaldéhyde aient été amplifiés dans les études chez les souris knockout pour l'ALDH2 (mais pas chez les souris de type sauvage) (Isse et al., 2005; Oyama et al., 2007, 2010), aucune différence importante n'a été relevée au niveau de l'hyperréactivité dans les études chez l'humain après l'inhalation d'un aérosol d'acétaldéhyde (Teeguarden et al., 2008).

Mécanisme de la cancérogenèse

Des éléments de preuve semblent indiquer que la cancérogenèse induite par l'acétaldéhyde dépend d'une relation non linéaire (ou avec seuil). Le profil de génotoxicité et de mutagénicité correspond à un mécanisme cancérogène cytotoxique (après prolifération) plutôt que mutagène (événement critique précoce). La formation des tumeurs serait liée à la survenue de lésions tissulaires et repose sur une saturation de la métabolisation de l'acétaldéhyde, une prolifération cellulaire accrue et une mutation se produisant dans la cavité nasale.

Les effets toxiques de l'acétaldéhyde semblent provenir en partie d'une saturation de la capacité de détoxication de l'acétaldéhyde au site de l'exposition. Les données montrent que la toxicité de l'acétaldéhyde est liée à une baisse de l'activité de l'ALDH, surtout chez les modèles de souris knockout pour l'ALDH. D'ailleurs, une réduction de la métabolisation de l'acétaldéhyde à des concentrations élevées dans les voies respiratoires supérieures semble liée à l'activité de l'ALDH. Après saturation de la capacité de métabolisation de l'acétaldéhyde, la cancérogénicité de l'acétaldéhyde semble reposer sur l'induction d'une cytotoxicité, menant à un renouvellement cellulaire accru causé par les lésions tissulaires récurrentes et leur réparation. Bien qu'aucune étude examinant l'association entre l'inhalation d'acétaldéhyde et la prolifération cellulaire dans les voies respiratoires supérieures n'ait été relevée, une prolifération cellulaire accrue au niveau de la langue, de l'épiglotte et du préestomac (soit les tissus liés à la voie d'entrée) a été signalée dans une étude chez le rat après son administration dans l'eau potable (Homann et al., 1997). De plus, il a été démontré que l'acétaldéhyde provoque des lésions à l'ADN sous forme d'adduits à l'ADN, de liaisons transversales ADN-ADN et ADN-protéines et d'adduits plus complexes. Ce type de

lésions, dans certaines conditions telles que des niveaux d'exposition élevées combinées à des lésions tissulaires, provoquent des mutations.

Les principaux événements aboutissant à la formation de tumeurs ressemblent à ceux observés avec le formaldéhyde, qui, d'après la littérature scientifique, semble également induire une cancérogenèse suivant une relation non linéaire. Les similarités entre la cancérogenèse du formaldéhyde et de l'acétaldéhyde sont nombreuses, dont la structure et la toxicité des deux composés, les principaux événements critiques incluant la formation de liaisons transversales ADN-protéines, la formation de carcinomes nasaux chez les animaux en présence de concentrations fortement irritantes et nuisibles, et quelques exemples de génotoxicité in vivo.

Ligne directrice sur la qualité de l'air intérieur résidentiel relative à l'acétaldéhyde

L'établissement d'une LDQAIR se fait en deux étapes. Une concentration de référence (CRf) est d'abord déterminée en appliquant des facteurs d'incertitude aux concentrations auxquelles on observe l'effet indésirable le plus sensible. Grâce à cette approche, une ligne directrice permettant de réduire les effets potentiels sur la santé comme ceux observés dans les études toxicologiques et épidémiologiques les plus importantes liées à la qualité de l'air intérieur ainsi que dans les études d'exposition humaine en milieu contrôlé peut être établie.

En ce qui a trait à la CRf pour l'exposition de courte durée, la période d'exposition est précisée – une heure dans ce cas-ci. En ce qui concerne la CRf pour l'exposition de longue durée, l'exposition peut durer des mois, des années, voire toute la vie.

Les CRf pour les expositions de courte et de longue durées sont ensuite comparées aux mesures de l'exposition à l'air intérieur résidentiel, puis évaluées en fonction de leur faisabilité technique. Si la CRf peut être atteinte par la mise en œuvre de mesures de contrôle raisonnables, la LDQAIR est alors égale à la CRf. Si la CRf ne peut être atteinte par le recours à des technologies ou à des pratiques de gestion du risque existantes, la LDQAIR peut alors être égale à une concentration plus élevée, produisant ainsi une marge d'exposition plus faible entre la LDQAIR et la concentration à laquelle des effets sur la santé ont été observés dans des études sanitaires. Cette LDQAIR représente néanmoins une mesure de protection de la santé, tout en demeurant un objectif réalisable pour l'amélioration de la qualité de l'air intérieur lors de l'évaluation des mesures de gestion du risque.

Ligne directrice sur la qualité de l'air intérieur résidentiel pour l'exposition de courte durée

Pour l'exposition de courte durée à l'acétaldéhyde, une étude examinant la bronchoconstriction chez des volontaires a déterminé que la concentration de provocation causant une diminution du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) de 20 % (moyenne géométrique) chez des sujets asthmatiques était de 527 mg/m^3 (IC à 95 % : 142-1149 mg/m^3) après une exposition de deux minutes (Prieto et al., 2000). La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de 142 mg/m^3 a été retenue comme point de départ et des facteurs d'incertitude (FI) de 10 pour tenir compte de l'utilisation d'une dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) et de 10 pour tenir compte de la sensibilité accrue dans la population humaine (p. ex., les personnes souffrant d'un asthme grave, les enfants et les polymorphismes de l'ALDH) ont été appliqués. La CRf pour l'exposition de courte durée est donc égale à 1420 µg/m^3. Les études de la qualité de l'air intérieur résidentiel de

Santé Canada fournissent des échantillons de mesures de l'acétaldéhyde relevées sur une période de 24 heures, qui ne représentent pas une exposition aiguë ou maximale. Ces mesures indiquent clairement que le niveau d'exposition de référence pour l'exposition de courte durée est considérablement plus élevé que la plage des concentrations médianes dans l'air intérieur. Comme cette limite d'exposition est réalisable dans les habitations canadiennes, la LDQAIR proposée pour l'exposition de courte durée à l'acétaldéhyde est donc de 1420 $\mu g/m^3$.

Il est recommandé de comparer la limite d'exposition de courte durée à un échantillon d'air d'une heure.

Ligne directrice sur la qualité de l'air intérieur résidentiel pour l'exposition de longue durée

En ce qui a trait à l'exposition chronique, le critère d'effet néoplasique traduisant la plus grande sensibilité était l'adénocarcinome de la cavité nasale chez le rat mâle, alors que la dégénérescence de l'épithélium olfactif constituait le critère d'effet non néoplasique traduisant la plus grande sensibilité chez le rat. Comme indiqué plus haut, il ressort que l'effet cancérogène de l'acétaldéhyde suit une relation non linéaire, les effets non néoplasiques précédant la réponse cancérogène. La CRf liée aux effets néoplasiques de l'acétaldéhyde repose donc sur la présence d'effets non néoplasiques. Une dose sans effet nocif observé (DSENO) de 89 mg/m^3 reposant sur la dégénérescence de l'épithélium olfactif du rat est retenue (Dorman et al., 2008). Une concentration équivalente chez l'homme (CEH) de 120 mg/m^3 est calculée à partir d'un modèle pharmacocinétique fondé sur la physiologie des voies respiratoires supérieures. Cette valeur est ensuite corrigée en fonction d'une exposition continue, de sorte que la CEH corrigée est égale à 21 mg/m^3. Un FI de 75 est ensuite appliqué, qui correspond à un facteur de 2,5 pour les différences toxicodynamiques entre l'homme et l'animal, à un facteur de 10 pour la sensibilité accrue dans la population humaine et à un facteur de 3 pour l'incertitude liée à la forme de la partie inférieure de la courbe dose-réponse. La CRf pour l'exposition de longue durée est donc de 280 $\mu g/m^3$. La plage des concentrations médianes de l'acétaldéhyde mesurées au cours d'une période de 24 heures dans les habitations canadiennes dans le cadre des études de la qualité de l'air intérieur résidentiel de Santé Canada variait entre 10,5 et 48,7 $\mu g/m^3$, la valeur du 95^e centile se situant entre 35,6 et 149,5 $\mu g/m^3$. Ceci indique que la concentration d'acétaldéhyde présente dans les habitations canadiennes ne dépasserait pas la CRf de 280 $\mu g/m^3$. La LDQAIR proposée pour l'exposition de longue durée à l'acétaldéhyde est donc de 280 $\mu g/m^3$.

La durée d'échantillonnage utilisée lors de la comparaison de la concentration mesurée d'acétaldéhyde avec la limite d'exposition de longue durée devrait être d'au moins 24 heures.

Limites d'exposition à l'acétaldéhyde en milieu résidentiel

Période d'exposition	Concentration		Effets critiques
	$\mu g/m^3$	ppb	
Courte durée (1 heure)	1420	795	Réactivité accrue des voies respiratoires chez les asthmatiques
Longue durée (24 heures)	280	157	Dégénérescence de l'épithélium olfactif de la cavité nasale du rat

Les niveaux retrouvés dans les maisons canadiennes sont bien de dessous des limites d'exposition de courte et de longue durée et, par conséquent, ne représentent pas un risque pour la santé.

Les stratégies de réduction de l'exposition à l'acétaldéhyde comprennent le contrôle des émissions des appareils de combustion et des produits du tabac dans l'air intérieur. Ces mesures de contrôle sont les suivantes :

- Ne fumez pas dans la maison.
- Installez et entretenez correctement les appareils de combustion utilisés pour le chauffage (p. ex., les fournaises à gaz ou au mazout, les poêles à bois et les chauffe-eau au gaz) et veillez à ce que les gaz d'échappement soient évacués vers l'extérieur.
- Utilisez une hotte de cuisinière à la plus haute intensité en cuisinant avec une cuisinière à gaz et assurez-vous qu'elle a une sortie à l'extérieur, et servez-vous de préférence des brûleurs arrière.
- Assurez-vous de bien aérer la pièce dans laquelle vous utilisez des biens de consommation tels que les peintures, les adhésifs, les revêtements intérieurs, les lubrifiants, les encres, les dissolvants à ongles et les parfums, ainsi que de suivre toutes les recommandations apparaissant sur les étiquettes. Dans la mesure du possible, ces produits devraient être conservés dans des contenants bien scellés ou entreposés dans des pièces non occupées de l'habitation qui ne sont pas raccordées au système de ventilation.
- Éliminez les fuites en provenance d'un garage attenant et assurez-vous de maintenir une bonne étanchéité entre la maison et le garage, particulièrement celle d'une porte mitoyenne.
- Assurez-vous de bien aérer la pièce dans laquelle vous entreprenez des rénovations, y compris la pose d'un tapis ou d'un revêtement en vinyle et des travaux de peinture, ainsi que de suivre toutes les recommandations apparaissant sur les étiquettes.

La mise en œuvre de ces stratégies permettra de réduire l'exposition à l'acétaldéhyde ainsi qu'à d'autres contaminants de l'air intérieur, particulièrement ceux présents dans les gaz de combustion et les biens de consommation (d'autres COV, p. ex.).

PRÉAMBULE

Santé Canada évalue les risques pour la santé que posent certains polluants dans l'air intérieur résidentiel et formule des recommandations sur les façons de réduire ces risques. Le document d'évaluation scientifique résume les effets connus sur la santé, les sources de polluants et les niveaux d'exposition dans les habitations canadiennes, et caractérise les risques pour la santé à partir des meilleures données scientifiques disponibles. Les limites d'exposition de courte et de longue durées au polluant, qui représentent les concentrations dans l'air intérieur en dessous desquelles des effets sur la santé sont peu probables, peuvent aussi être élaborées.

Le document d'évaluation scientifique présente également la ligne directrice sur la qualité de l'air intérieur résidentiel (LDQAIR) du polluant. Il s'agit d'une limite d'exposition recommandée qui prend en compte la concentration de référence de ce polluant et la possibilité d'atteindre un tel niveau à partir du contrôle des sources intérieures. La LDQAIR peut être établie pour l'exposition de courte durée, pour l'exposition de longue durée ou les deux. Le document traitant de la LDQAIR comprend également des recommandations pour le contrôle des sources ou d'autres mesures de réduction de l'exposition.

Une limite d'exposition chiffrée peut ne pas être établie pour certains polluants, bien que les preuves scientifiques disponibles justifient la nécessité d'en réduire l'exposition. C'est alors qu'un document d'orientation axé sur les mesures de contrôle des sources et de réduction de l'exposition est élaboré.

Le document d'évaluation scientifique et les LDQAIR ou les documents d'orientation connexes servent donc de base scientifique aux mesures visant à évaluer et à réduire les risques des polluants de l'air intérieur, notamment :

- les évaluations de risques pour la santé liés aux polluants de l'air intérieur effectuées par les responsables de la santé publique dans les habitations ou des milieux similaires;
- les normes de performance pouvant s'appliquer aux matériaux, aux produits et aux appareils qui émettent des polluants, afin d'éviter que leur utilisation normale ne conduise à des concentrations de polluants dans l'air dépassant ces lignes directrices;
- les produits de communication visant à informer les Canadiens des mesures à prendre pour réduire leur exposition aux polluants de l'air intérieur et protéger leur santé.

Les LDQAIR et les documents d'orientation remplacent une série de valeurs limites d'exposition aux polluants de l'air intérieur publiées dans un rapport intitulé *Directives d'exposition concernant la qualité de l'air des résidences* (Santé Canada, 1987). En plus des mises à jour relatives aux substances apparaissant dans le rapport de 1987, des lignes directrices ou des conseils seront formulés pour d'autres substances ayant le potentiel d'influer sur la santé humaine dans l'air intérieur.

Ce document d'évaluation scientifique porte sur l'acétaldéhyde qui a été désigné comme prioritaire pour l'élaboration d'une LDQAIR. En effet, les concentrations d'acétaldéhyde mesurées dans les

habitations canadiennes par les études de Santé Canada se rapprochent de ou dépassent la concentration d'acétaldéhyde dans l'air intérieur pour l'exposition par inhalation correspondant à un risque de cancer de 10^{-5} établi par une évaluation précédente de Santé Canada (Environnement Canada et Santé Canada, 2000; Santé Canada, 2015).

En plus de mettre à profit la littérature pertinente, le présent document s'appuie sur des examens complets des effets sur la santé de l'acétaldéhyde, dont :

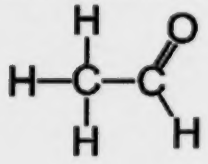
- *Liste des substances d'intérêt prioritaire, rapport d'évaluation : acétaldéhyde*, publiée par Environnement Canada et Santé Canada en 2000 (Environnement Canada et Santé Canada, 2000);
- *Health Assessment Document for Acetaldehyde*, publié par l'US Environmental Protection Agency en 1987 (ci-après désigné comme US EPA, 1987);
- *Acetaldehyde as a Toxic Air Contaminant Health Assessment*, publiée par la California Environmental Protection Agency en 1993 (ci-après désignée comme CalEPA, 1993);
- *Acetaldehyde Reference Exposure Levels*, publiés par la California Environmental Protection Agency en 2008 (ci-après désignés comme CalEPA, 2008);
- *Environmental Health Criteria 167: Acetaldehyde*, publiés par l'Organisation mondiale de la Santé en 1995 (ci-après désignés comme OMS, 1995).

Les examens complets susmentionnés ainsi qu'une recherche sur Internet allant jusqu'en avril 2015, en portant une attention particulière sur les recherches publiées après l'examen complet le plus récent, ont permis de repérer la documentation pertinente. Les articles originaux directement liés à l'évaluation de l'exposition à l'acétaldéhyde dans l'air intérieur et de ses effets sur la santé ont été passés en revue. La portée de ce document se limite à l'exposition par inhalation et ne prend pas en compte les sources alimentaires ou encore l'exposition par voie orale. Les principales études sur lesquelles repose l'établissement des valeurs guides sont présentées et, le cas échéant, les données justificatives résumées. Des études de recherche menées par Santé Canada ont également permis d'obtenir des données sur les concentrations d'acétaldéhyde présentes dans les habitations canadiennes ainsi que sur les différents facteurs les influençant. Au moment de la parution de ce document, certaines de ces données étaient toujours en cours de publication dans la littérature évaluée par les pairs.

1.0 CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES ET CHIMIQUES

L'acétaldéhyde est un liquide incolore et inflammable, volatil à la température et à la pression ambiantes. Il a une odeur âcre et irritante, mais plus fruitée et plaisante lorsque dilué. Le Tableau 1 résume ses propriétés physiques et chimiques (OMS, 1995; CalEPA, 2008).

Tableau 1 Propriétés physiques et chimiques de l'acétaldéhyde

Propriété	Valeur
Formule moléculaire	C_2H_4O
Structure chimique	
Poids moléculaire	44,1 g/mol
Numéro de registre CAS	75-07-0
Densité	0,79 g/cm^3
Pression de vapeur	101,3 kPa à 20 °C
Solubilité dans l'eau	Miscible à l'eau et aux solvants les plus courants
Point d'ébullition	20,2 °C à 101,3 kPa
Seuil olfactif	0,09 mg/m^3 (0,05 ppm)
Coefficient de partage octanol-eau	0,63
Synonymes courants	Éthanal, aldéhyde acétique, aldéhyde, aldéhyde éthylique, aldéhyde acétique, 1,1-diéthoxyéthane
Facteurs de conversion	1 ppm = 1,7857 mg/m^3 1 mg/m^3 = 0,56 ppm

2.0 SOURCES DANS L'ENVIRONNEMENT

Cette section met l'emphase sur les sources d'acétaldéhyde dans l'air intérieur et extérieur. Des sources supplémentaires contribuent à l'exposition à l'acétaldéhyde dans d'autres medium que l'air, comme par exemple la nourriture (Environnement Canada et Santé Canada, 2000). Toutefois, cela va au-delà de la portée de ce document.

2.1 Sources extérieures

L'acétaldéhyde est omniprésent dans le milieu ambiant, libéré par des sources naturelles et anthropiques (US EPA, 2000; Environnement Canada, 2013).

Dans l'air ambiant, les sources naturelles comprennent les émissions provenant des processus de respiration des végétaux supérieurs (US EPA, 2000) et des incendies de forêt. Ces émissions peuvent être difficiles à quantifier, étant sporadiques et souvent imprévisibles (Environnement Canada et Santé Canada, 2000).

La combustion constitue une importante source anthropique d'acétaldéhyde dans l'air ambiant, cette substance étant générée par la combustion incomplète de matières organiques (p. ex., dans les poêles à bois, les cheminées et la fumée de tabac secondaire [FTS]). La fabrication et les

utilisations industrielles (US EPA, 2000) ainsi que la combustion incomplète du carburant des véhicules automobiles en constituent d'autres (Environnement Canada et Santé Canada, 2000). En 1994, les gaz d'échappement des véhicules représentaient la source anthropique directe d'acétaldéhyde la plus importante au Canada. Entre 2004 et 2010, une légère baisse des niveaux d'acétaldéhyde a été observée dans l'air ambiant (Stroud et al., 2015). Après la dernière évaluation portant sur l'acétaldéhyde effectuée par Santé Canada (Environnement Canada et Santé Canada, 2000), des mesures de gestion ont été mises en œuvre pour de nombreux polluants, dont l'acétaldéhyde, en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*.

Dans l'industrie, l'acétaldéhyde est utilisé pour la fabrication d'acide acétique, de pyridine et de butylène glycol (NTP, 2014). Les rejets industriels d'acétaldéhyde peuvent survenir à n'importe quelle étape de la production, de l'entreposage, du transport ou de l'élimination de produits contenant de l'acétaldéhyde résiduel. L'Inventaire national des rejets de polluants du Canada a indiqué que les rejets sur place provenant de toutes les installations industrielles s'élevaient à 700 tonnes en 2011 (Environnement Canada, 2013). Environ 98 % de ces rejets (683 tonnes) ont été libérés dans l'air, le reste étant libéré dans l'eau. Bien que les rejets d'acétaldéhyde dans l'eau et peut-être le sol soient faibles, il devrait tout de même y avoir un transfert de l'eau et du sol vers l'air du fait de sa pression de vapeur élevée.

Plusieurs processus atmosphériques contribuent aux concentrations d'acétaldéhyde dans l'air ambiant. L'oxydation de composés organiques volatils (COV) naturels ou anthropiques présents dans l'atmosphère peut engendrer la formation secondaire d'acétaldéhyde. L'acétaldéhyde peut également provenir de l'oxydation photochimique d'hydrocarbures atmosphériques par réaction avec les radicaux libres hydroxyles (Environnement Canada et Santé Canada, 2000). En raison de sa demi-vie dans l'atmosphère de moins de 10 jours en général, particulièrement dans des conditions ensoleillées, son transport sur de longues distances semble limité (Environnement Canada et Santé Canada, 2000). L'irradiation par le rayonnement solaire des substances humiques dans l'eau peut également en produire dans l'atmosphère (Environnement Canada et Santé Canada, 2000).

2.2 Sources intérieures

Comme il existe de nombreuses sources d'émission d'acétaldéhyde dans le milieu intérieur, les concentrations d'acétaldéhyde y sont souvent plus élevées qu'à l'extérieur. La combustion incomplète dans les cheminées, les poêles à bois et la FTS peut libérer d'importantes quantités d'acétaldéhyde dans l'air intérieur (CalEPA, 1993; US EPA, 2000). Une étude de Santé Canada a révélé que les concentrations d'acétaldéhyde étaient plus élevées dans les maisons de fumeurs que dans celles de non-fumeurs (Santé Canada, 2010a) (Tableau 2). Une autre étude a également associé les concentrations d'acétaldéhyde dans l'air intérieur à l'usage du tabac dans les habitations (Brown et al., 2015). Certains procédés de cuisson (notamment ceux faisant intervenir l'huile de cuisson) peuvent également libérer de l'acétaldéhyde (Environnement Canada et Santé Canada, 2000). L'infiltration des gaz d'échappement de véhicules peut augmenter les niveaux d'exposition dans l'air intérieur (Environnement Canada et Santé Canada, 2000).

Les émissions de produits de finition intérieure (les revêtements en vinyle et les tapis, p. ex.) et de matériaux de construction en bois (les panneaux de fibres et les panneaux de particules, p. ex.) constituent des sources intérieures d'acétaldéhyde(CalEPA, 2008). L'acétaldéhyde constituait l'un

des principaux polluants atmosphériques dans les habitations où des travaux de rénovation comme la peinture ou la pose d'un nouveau tapis avaient été récemment entrepris (Hodgson, Beal et McIlvaine, 2002). Des études ont constaté que les concentrations étaient plus élevées dans les habitations munies de tapis mur à mur que dans celles ayant un revêtement de sol dur (Dassonville et al., 2009) ainsi qu'une association entre les concentrations d'acétaldéhyde dans l'air intérieur et la quantité de meubles en panneau de particules dans l'habitation (Hodgson, Beal et McIlvaine, 2002). De plus, l'année de construction d'une habitation s'est avérée un prédicteur des concentrations d'acétaldéhyde dans une étude de Santé Canada effectuée à Edmonton et à Halifax, les habitations plus récentes présentant les concentrations les plus élevées (Héroux et al., 2011).

Une base de données canadienne des émissions issues de matériaux de construction couramment utilisés a indiqué que 32 des 69 produits soumis à des essais avaient libéré de l'acétaldéhyde (Won et al., 2005). Les produits testés étaient censés représenter les matériaux de construction couramment employés dans les habitations canadiennes. Des émissions d'acétaldéhyde ont été détectées dans les matériaux solides tels que les panneaux de grandes particules orientées (OSB), les panneaux de fibres de densité moyenne (MDF), les tapis, les stratifiés et les revêtements de sol en linoléum ou en vinyle, mais pas les contreplaqués, le bois massif et les sous-tapis. Parmi les biens de consommation solides de cette étude, c'est l'OSB qui avait le coefficient d'émission le plus élevé avec 265,5 $\mu g/m^2/h$. Les émissions maximales des autres biens de consommation solides étaient plus faibles : 89,9 $\mu g/m^2/$ pour les MDF, 20,9 $\mu g/m^2/h$ pour les tapis, 11,49 $\mu g/m^2/h$ pour les stratifiés et 28,5 $\mu g/m^2/h$ pour les revêtements de sol en linoléum ou en vinyle. Il convient toutefois de noter que bien que les coefficients d'émission fournissent des informations sur les taux d'émission, les comparaisons directes devraient être évitées, la quantité de matériau utilisé dans le milieu intérieur (par masse ou surface) n'étant pas prise en compte. Des études plus récentes ont également signalé la présence d'émissions d'acétaldéhyde des revêtements de sol, des tapis, des MDF, des OSB, des peintures, des teintures, des adhésifs, des produits calfeutrants et des mousses d'étanchéité (Won et al., 2013, 2014).

Certains biens de consommation contribuent aux concentrations d'acétaldéhyde dans l'air intérieur. Il a été démontré que les biens de consommation parfumés (p. ex., les assainisseurs d'air et les assouplisseurs liquides) libèrent de l'acétaldéhyde (Steinemann, 2009; Steinemann et al., 2011b). Une étude récente sur les émissions de COV provenant de laveuses et de sécheuses a détecté de l'acétaldéhyde dans les essais portant sur les sécheuses utilisant des feuilles assouplissantes, mais pas dans ceux portant sur les laveuses (Steinemann, 2009; Steinemann et al., 2011b). Les étiquettes des feuilles assouplissantes pour la sécheuse n'indiquaient pas la présence d'acétaldéhyde, et les auteurs ont suggéré qu'il pourrait provenir de réactions secondaires (Steinemann et al., 2011a). Il est également possible que les feuilles assouplissantes en contenaient elles-mêmes.

De faibles quantités d'acétaldéhyde sont utilisées dans des produits tels que les parfums, les désodorisants, les résines de polyester, les colorants basiques, les agents de conservation des fruits et des poissons, les aromatisants, les dénaturants de l'alcool, les carburants et les durcisseurs de gélatine, ou comme solvants dans les industries du caoutchouc, du tannage et du papier (US EPA, 2000).

La dégradation des sucres et de l'éthanol (largement attribuable à la consommation d'alcool) provoque la production endogène d'acétaldéhyde chez l'homme (Environnement Canada et Santé

Canada, 2000; US EPA 2000) qui pourrait contribuer aux concentrations d'acétaldéhyde dans l'air intérieur.

Dans une étude portant sur 40 habitations australiennes, les concentrations élevées d'acétaldéhyde dans l'air intérieur ont été associées à une forte densité d'occupation appelée « activités des occupants » par les auteurs, qui comprennent la respiration et les activités de cuisson (Cheng et al., 2015).

La réaction de l'ozone avec des aérosols organiques (p. ex., les COV provenant de produits ménagers) dans l'air intérieur pourrait provoquer la formation secondaire d'autres polluants comme l'acétaldéhyde. Une étude a indiqué que les niveaux d'émission d'acétaldéhyde de produits ménagers parfumés avaient augmenté en présence d'ozone (Destaillats et al., 2006). Une étude de laboratoire dans laquelle des échantillons de tapis ont été soumis à des essais visant à détecter les émissions de COV en présence ou en l'absence d'ozone a démontré que les taux d'émission d'aldéhyde augmentaient en présence d'ozone, bien que ceux de l'acétaldéhyde avaient très peu augmenté (Morrison et Nazaroff, 2002). Dans une autre étude de laboratoire, les émissions d'acétaldéhyde provenant d'un nettoyant pour la cuisine et d'un assainisseur d'air à brancher ont augmenté en présence de fortes concentrations d'essai d'ozone (Nørgaard et al., 2014).

3.0 CONCENTRATIONS DANS L'AIR INTÉRIEUR ET EXTÉRIEUR

Les niveaux d'exposition à l'acétaldéhyde dans l'air intérieur et extérieur du Canada établis par les études de Santé Canada sont présentés au Tableau 2. Il s'agit des plus récentes données représentatives permettant de quantifier les niveaux d'exposition de longue durée dans les habitations canadiennes.

Les concentrations médianes d'acétaldéhyde relevées en hiver et en été, entre 2005 et 2010, dans quatre villes (Edmonton, Halifax, Regina et Windsor) se situaient entre 10,5 et 48,7 $\mu g/m^3$ à l'intérieur, et entre 2,4 et 7,2 $\mu g/m^3$ à l'extérieur. Les valeurs du 95^e centile variaient entre 35,6 et 149 $\mu g/m^3$ à l'intérieur et entre 7,6 et 17,6 $\mu g/m^3$ à l'extérieur.

Les mesures d'exposition personnelle n'ont été recueillies que dans l'étude de Windsor de 2005. Les concentrations médianes d'acétaldéhyde se situaient entre 18,6 et 39,3 $\mu g/m^3$, et les valeurs du 95^e centile entre 54,7 et 101,7 $\mu g/m^3$ (Santé Canada, 2010b).

L'étude RIOPA (*Relationships of Indoor, Outdoor, and Personal Air*) a indiqué les concentrations d'acétaldéhyde et d'autres polluants dans 100 habitations de trois villes américaines, soit Elizabeth dans le New Jersey, Houston au Texas et le comté de Los Angeles en Californie (Weisel et al. 2005). Les concentrations médianes d'acétaldéhyde mesurées dans l'air intérieur variaient entre 13,9 et 24,3 $\mu g/m^3$, valeurs se situant également dans la plage des concentrations recensées par les études canadiennes. Des concentrations similaires d'acétaldéhyde ont été mesurées dans une étude portant sur 490 habitations françaises, la concentration médiane dans l'air intérieur étant de 11,0 $\mu g/m^3$ (plage de 1,8 à 94,6 $\mu g/m^3$) (Billionnet et al., 2011).

La Figure 1 présente la distribution des concentrations d'acétaldéhyde dans l'air intérieur des études de Santé Canada. Il convient de noter que plusieurs mesures ont été relevées dans chacune des habitations des études d'Edmonton, de Halifax et de Windsor, et qu'une moyenne de ces mesures a été établie pour chacune d'entre elles. Une seule mesure a été prise pour chacune des habitations de l'étude de Regina. La Figure 2 présente la distribution des ratios intérieur/extérieur (I/E) pour chaque habitation. Le ratio I/E compare les concentrations d'acétaldéhyde mesurées dans une habitation donnée à celles mesurées immédiatement à l'extérieur de cette même habitation. Dans ces études, les ratios I/E étaient généralement bien supérieurs à 2,5, quelle que soit la ville ou la saison, ce qui indique une prédominance des sources intérieures d'acétaldéhyde. Les ratios I/E étaient plus faibles en été à Regina et à Edmonton, ce qui laisse supposer une augmentation de l'infiltration de l'air extérieur. Une réduction de la ventilation provoque une augmentation des concentrations d'acétaldéhyde dans l'air intérieur. Une corrélation positive a été établie entre l'augmentation des taux d'humidité relative et de CO_2 (un critère de substitution de la ventilation) et celle de la concentration d'acétaldéhyde, mais cette dernière n'a pas été associée à une augmentation de la température. Dassonville et al. (2009) ont remarqué que la présence de ventilation mécanique et le temps d'ouverture des fenêtres (absence de corrélation indépendante entre la température et les concentrations dans l'air intérieur) constituaient les deux facteurs ayant une corrélation négative avec les concentrations dans l'air intérieur.

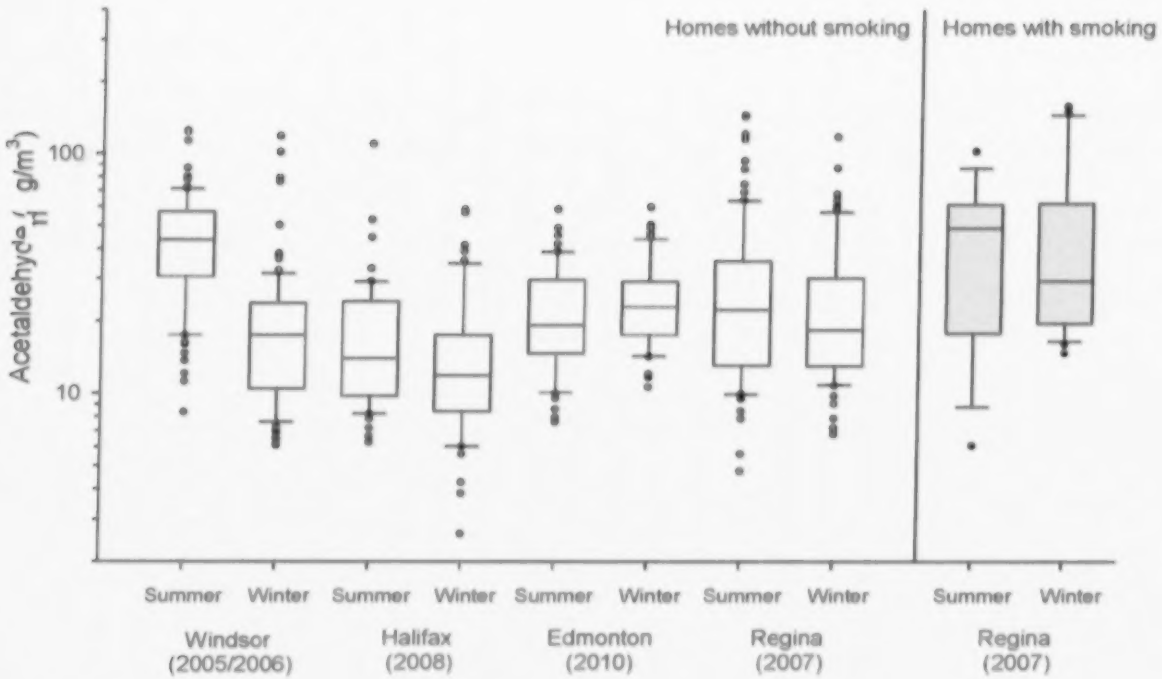
En plus du lien avec la réduction de ventilation, l'augmentation des concentrations d'acétaldéhyde à Regina, en Saskatchewan, a été fortement liée à une réduction du taux de renouvellement de l'air ainsi qu'à l'utilisation d'huile de cuisson et au tabagisme (modélisation hivernale seulement) dans les habitations (Héroux et al., 2010). D'autres études ont constaté que la baisse des concentrations d'acétaldéhyde était liée à une augmentation de la ventilation (mesurée sous forme de taux de renouvellement de l'air) et de l'humidité absolue (Brown et al., 2015). Plus particulièrement, une étude menée dans 50 habitations a constaté qu'une augmentation de un du taux de renouvellement de l'air était liée à une réduction des concentrations d'acétaldéhyde de 57 % à Edmonton et de 40 % à Halifax (Héroux et al., 2011).

Tableau 2 Concentrations intérieures, extérieures et personnelles (µg/m³) d'acétaldéhyde au Canada

Lieu	Période d'échantillonnage	Méthode d'échantillonnage*	Saison	N^bre d'habitations	Usage du tabac	N^bre d'échantillons	Concentration (µg/m³) Min	Médiane	95e centile	Max	Référence
INTÉRIEURES											
Edmonton, Alberta	2010	Cartouches SUMMA (7 jours X 24 heures)	Été	50	Non-fumeurs	328	4,5	17,7	54,4	113,5	Santé Canada (2013)
			Hiver	50		337	3,0	18,8	50,6	188,1	
Halifax, Nouvelle-Écosse	2009	Cartouches SUMMA (7 jours X 24 heures)	Été	50	Non-fumeurs	331	1,1	13,1	48,2	681,0	Santé Canada (2012)
			Hiver	50		312	2,1	10,5	45,7	143,2	
Regina, Saskatchewan	2007	Cartouches SUMMA (24 heures)	Été	111	Non-fumeurs	91	4,7	22,3	114,3	275,4	Santé Canada (2010a)
					Fumeurs	13	6,1	48,7	101,7	101,7	
			Hiver	106	Non-fumeurs	83	6,8	18,3	60,2	116,9	
					Fumeurs	21	14,7	29,3	149,5	157,4	
Windsor, Ontario	2006	Cartouches SUMMA (5 jours X 24 heures)	Été	46	Non-fumeurs	211	5,7	40,2	90,7	128,4	Santé Canada (2010b)
			Hiver	47		224	4,0	12,6	35,6	78,4	
Windsor, Ontario	2005	Cartouches SUMMA (5 jours X 24 heures)	Été	45	Non-fumeurs	217	0,01	45,0	95,7	185,7	Santé Canada (2010b)
			Hiver	48		232	4,4	16,3	62,9	509,7	
Plage provenant de toutes les études							**0,01-14,7**	**10,5-48,7**	**35,6-149,5**	**78,4-681,0**	
EXTÉRIEURES											
Edmonton, Alberta	2010	Cartouches SUMMA (7 jours X 24 heures)	Été	50	—	324	1,9	7,2	17,6	55,7	Santé Canada (2013)
			Hiver	50		332	0,9	3,3	9,3	21,7	
Halifax, Nouvelle-Écosse	2009	Cartouches SUMMA (7 jours X 24 heures)	Été	50	—	324	1,2	3,3	8,0	286,6	Santé Canada (2012)
			Hiver	50		286	0,7	2,5	9,2	41,4	
Regina, Saskatchewan	2007	Cartouches SUMMA (24 heures)	Été	111	—	108	2,3	6,3	15,6	32,1	Santé Canada (2010a)
			Hiver	106		94	1,3	4,8	18,7	39,2	
Windsor, Ontario	2006	Cartouches SUMMA (5 jours X 24 heures)	Été	46	—	214	2,1	5,9	13,2	39,5	Santé Canada (2010b)
			Hiver	47		215	1,0	2,4	7,6	20,3	
Windsor, Ontario	2005	Cartouches SUMMA (5 jours X 24 heures)	Été	45	—	216	2,6	6,2	16,4	38,6	Santé Canada (2010b)
			Hiver	48		200	1,5	3,2	9,1	15,7	
Plage provenant de toutes les études							**0,7-2,6**	**2,4-7,2**	**7,6-17,6**	**15,7-286,6**	
PERSONNELLES											
Windsor, Ontario	2005	Cartouches SUMMA (5 jours X 24 heures)	Été	45	—	206	10,3	39,3	101,7	151,1	Santé Canada (2010b)
			Hiver	48		225	8,5	18,6	54,7	104,8	

Notes : N^bre d'échantillons = nombre total d'échantillons recueillis et analysés.
*Des cartouches SUMMA^MC sous vide en acier inoxydable (6,0 L) ont été utilisées pour prélever de façon non sélective des échantillons d'air intérieur et extérieur au cours de périodes de 24 heures, en été et en hiver, pour analyser les concentrations de COV. Les méthodes d'échantillonnage et d'analyse de l'air utilisées sont décrites en détail dans chacun des rapports.

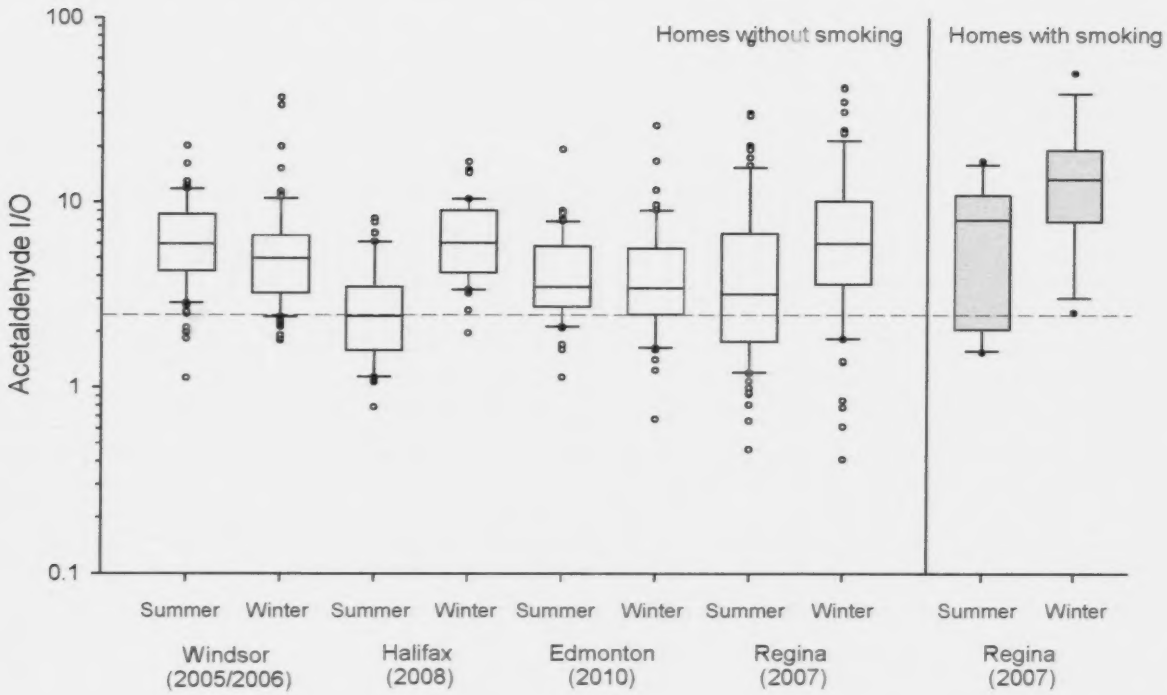
Figure 1 **Distribution des concentrations d'acétaldéhyde dans l'air intérieur par saison dans les études de Santé Canada**



Traduction de la figure 1 :
Acetaldehyde = Acétaldéhyde
Homes without smoking = Habitations sans fumeur
Homes with smoking = Habitations avec fumeurs
Summer = Été
Winter = Hiver

Les 75e, 50e et 25e centiles sont représentés par le haut, le centre et le bas des boîtes, alors que les moustaches représentent les 90e et 10e centiles. Les cercles représentent les valeurs aberrantes.
Source des données : Santé Canada (2010a, 2010b, 2012, 2013).

Figure 2 **Distribution des ratios I/E par saison dans les études de Santé Canada**



Les 75e, 50e et 25e centiles sont représentés par le haut, le centre et le bas des boîtes, alors que les moustaches représentent les 90e et 10e centiles. Les cercles représentent les valeurs aberrantes. La ligne pointillée représente un ratio I/E de 2,5.
Source des données : Santé Canada (2010a, 2010b, 2012, 2013).

4.0 TOXICOCINÉTIQUE

4.1 Absorption, distribution, métabolisme et excrétion

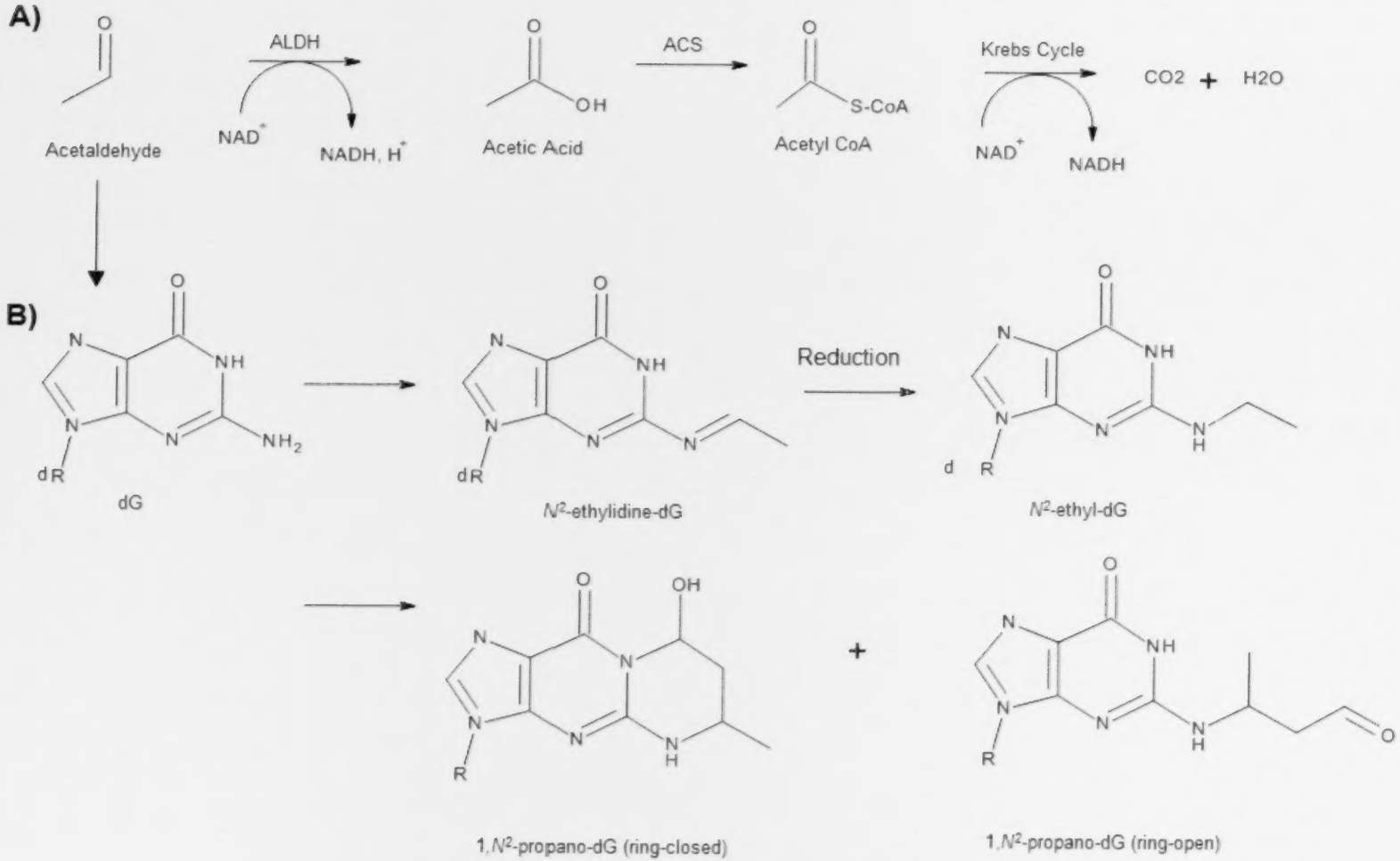
Après une exposition par inhalation, la plus grande partie de l'acétaldéhyde est retenue au site de contact où elle sera liée rapidement et de façon irréversible à des groupes sulfhydryle libres protéiques et non protéiques, dont la cystéine et le glutathion (Environnement Canada et Santé Canada, 2000). Les concentrations d'acétaldéhyde dans l'air expiré ont permis de situer le pourcentage d'acétaldéhyde retenu par huit volontaires exposés à des vapeurs d'acétaldéhyde entre 45 et 70 % (concentration moyenne comprise entre 0,4 et 0,6 µg/L) (Egle Jr., 1970). Dans cette étude, la rétention reposait principalement sur la durée du cycle respiratoire (c.-à-d. la durée de contact dans les voies respiratoires) et était la même qu'il s'agisse d'une inhalation par le nez ou par la bouche. Des niveaux de rétention similaires ont été observés dans une étude chez le chien dans laquelle la rétention était plus importante dans les voies respiratoires supérieures que dans les voies respiratoires inférieures (Egle Jr., 1972). Chez le rat F344, l'efficacité du dépôt d'acétaldéhyde dans les voies respiratoires supérieures était inversement proportionnelle à la concentration d'acétaldéhyde (Morris et Blanchard, 1992). Selon les auteurs, ceci découle du dépassement de la capacité métabolique nasale de l'acétaldéhyde.

Bien que la plus grande partie de l'acétaldéhyde soit retenue au site de contact après une exposition par inhalation, certaines études ont détecté des concentrations mesurables dans les tissus, ce qui indique une distribution systémique. Des études animales ont détecté la présence d'acétaldéhyde dans le sang, le foie, les reins, la rate, le myocarde et le muscle squelettique de rats Sprague-Dawley exposés durant une heure à des vapeurs d'acétaldéhyde (1 à 20 mmol) (Hobara et al., 1985). La concentration d'acétaldéhyde la plus élevée a été relevée dans le sang immédiatement après la période d'exposition, les concentrations étant 55 % plus élevées dans le sang aortique que dans le sang veineux périphérique. Les concentrations étaient plus faibles dans le foie, la rate, le myocarde et le muscle squelettique que dans le sang, mais les concentrations hépatiques étaient les plus faibles. D'ailleurs, après une exposition d'une heure par inhalation à des vapeurs d'acétaldéhyde (entre 9 mg/L et 1 g/L), les concentrations chez le rat Sprague-Dawley étaient plus élevées dans le sang que dans le foie (Watanabe, Hobara et Nagashima, 1986). Ces observations laissent supposer que la majeure partie de l'acétaldéhyde inhalé est métabolisée dans les tissus périphériques dont les poumons, alors qu'une très faible quantité atteint le foie où est elle est rapidement métabolisée.

La voie principale du métabolisme de l'acétaldéhyde passe par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) qui existe sous deux isoformes (ALDH1 et ALDH2). L'ALDH oxyde l'acétaldéhyde en acide acétique qui, à son tour, est converti en acétylCoA par l'acétylCoA synthétase (ACS) (OMS, 1995). L'acétylCoA entre dans le cycle de Krebs et est métabolisé en CO_2 et en H_2O. Le métabolisme de l'acétaldéhyde est NAD^+-dépendant, produisant des protons (H^+). Dans certaines conditions (un niveau d'exposition élevé, p. ex.), ceci peut conduire à une acidification des tissus (Bogdanffy et al., 2001). La Figure 3A illustre la voie principale du métabolisme de l'acétaldéhyde. L'ALDH est présent dans la plupart des tissus des mammifères, mais son activité la plus élevée a été détectée dans le foie. Des isoenzymes de l'ALDH ont été identifiées dans les tissus respiratoire et nasal du rat (Casanova-Schmitz, David et Heck, 1984; Bogdanffy, Randall et Morgan, 1986). Chez l'homme, les polymorphismes des gènes codant pour les isoenzymes de

l'ALDH modifient le taux d'oxydation de l'acétaldéhyde. Près de 40 à 50 % de la population d'Asie orientale présente un polymorphisme du gène de l'ALDH2 (appelé ALDH2-2) qui est lié à une perte de l'activité de l'ALDH2 mitochondrial, conduisant à une rougeur de la face due à l'accumulation d'acétaldéhyde après la consommation d'alcool (OMS, 1995; Agarwal, 2001). De plus, l'acétaldéhyde peut réagir avec les adduits à l'ADN, la réaction principale survenant sur le groupement amino-exocyclique de la guanine (voir la Figure 3B) (traitée plus en détail à la section 5.4).

Figure 3 Métabolisme et génotoxicité de l'acétaldéhyde dans les voies respiratoires supérieures :
A) Métabolisme de l'acétaldéhyde par l'ALDH et l'ACS
B) Production d'adduits à la désoxyguanosine de l'ADN, N^2-éthyl-dG et N^2-propano-dG



Translation of figure 3:
Acetic Acid = Acide acétique
AcetylCoA = AcétylCoA
Krebs Cycle = Cycle de Krebs
N^2-ethydiline-dG = N2-éthylidène-dG
Reduction = Réduction
N^2-ethyl-dG = N^2-éthyl-dG
1,N^2-propano-dG(ring-closed) = 1,N^2-propano-dG(cycle fermé)
(ring-open) = (cycle ouvert)

Il a été démontré que la saturation de la voie du métabolisme de l'ALDH survient lorsqu'il y a augmentation des concentrations d'acétaldéhyde. Stanek et Morris (1999) ont constaté une importante diminution concentration-dépendante de l'absorption d'acétaldéhyde ($p < 0,05$) après une exposition par inhalation, l'absorption moyenne d'acétaldéhyde étant de 54, 37 et 34 % pour 10, 300 et 1500 ppm (18, 536 et 2678 mg/m^3), respectivement. Ce changement au niveau de l'absorption lié à la concentration n'a pas été signalé chez les animaux qui avaient subi au préalable un traitement au cyanamide, un inhibiteur de l'ALDH. Des résultats similaires ont été obtenus par Morris (1997) qui a signalé une diminution de l'absorption d'acétaldéhyde à des niveaux d'exposition élevés chez la souris, le rat, le hamster et le cobaye. Cette étude a également mesuré l'activité in vitro de l'ALDH pour chaque espèce. À fortes concentrations (1000 ppm et peut-être 100 ppm [1786 et 179 mg/m^3]), l'absorption d'acétaldéhyde dépasse la capacité métabolique (soit l'activité d'ALDH), ce qui indique une saturation de cette capacité à ces concentrations. Dans l'ensemble, ces études semblent indiquer que le métabolisme de l'acétaldéhyde est lié à la concentration et qu'il diminue aux fortes concentrations (> 300 ppm ou 536 mg/m^3) en raison de la saturation de la voie métabolique de l'ALDH. Les auteurs suggèrent qu'aux fortes concentrations d'acétaldéhyde (1500 ppm), ce sont l'élimination au travers de la circulation sanguine ou par les réactions chimiques directes avec les substrats tissulaires (particulièrement les groupes sulfhydryle et aminés) qui prennent le dessus sur l'absorption (Stanek et Morris, 1999).

Les études d'inhalation chez le rongeur ont démontré l'existence d'une cinétique d'élimination rapide du premier ordre de l'acétaldéhyde du sang par le métabolisme, même après une exposition à des concentrations élevées (US EPA, 1987). Cette élimination rapide après l'inhalation a été signalée par Shiohara et al. (1984), avec une demi-vie de 10 minutes et une clairance totale du sang après 40 minutes chez le rat. L'acétaldéhyde peut également être excrété sous forme inchangée dans l'urine et l'air expiré (CalEPA, 1993).

L'acétaldéhyde peut également être produit de façon endogène (voir la section 2.2), y compris dans la cavité buccale, le métabolisme de l'alcool consommé étant considéré comme une source majeure, ce qui contribue à la charge corporelle totale de cette substance chimique (Lachenmeier et Monakhova, 2011; Linderborg, Salaspuro et Vakevainen, 2011). Les concentrations d'acétaldéhyde mesurées dans les exhalations de sujets humains n'y ayant pas été exposés de manière exogène et n'ayant pas consommé d'alcool variaient entre 0,009 et 0,026 mg/m^3. Des concentrations d'acétaldéhyde plus élevées ont été signalées dans les exhalations de fumeurs et d'alcooliques abstinents ainsi que dans celles de personnes atteintes d'un polymorphisme de l'ALDH2 ayant consommé de l'alcool (Jones, 1995).

4.2 Modélisation pharmacocinétique à base physiologique

Teeguarden et al. (2008) ont développé un modèle pharmacocinétique à base physiologique (PBPK) des voies respiratoires supérieures pour l'acétaldéhyde en s'inspirant d'un modèle établi pour l'inhalation d'acétate de vinyle (Plowchalk, Andersen et Bogdanffy, 1997). Ce modèle des voies respiratoires comprend une cavité nasale, un nasopharynx et un larynx. En ce qui a trait à l'acétaldéhyde, la cavité nasale était l'objectif premier du modèle puisqu'il s'agit du point d'entrée des composés inhalés et de l'emplacement des lésions induites par l'acétaldéhyde.

Chez le rat, la cavité nasale comprend cinq régions : respiratoire dorsale; dorsales antérieure et postérieure du bulbe olfactif; et respiratoires ventrales antérieure et postérieure. Chez l'homme, les régions dorsales antérieure et postérieure du bulbe olfactif sont combinées en raison de la plus petite taille de ce tissu. Le tissu respiratoire est divisé en trois couches : la lumière, les cellules épithéliales et le tissu sous-muqueux. La lumière constitue la surface exposée à l'air inhalé. Les cellules épithéliales sont la cible de la toxicité de l'acétaldéhyde et ont une capacité métabolique pour la clairance de l'acétaldéhyde. Le tissu sous-muqueux a également une capacité métabolique et est perfusé par du sang, ce qui permet d'éliminer l'acétaldéhyde et ses métabolites de ce tissu. Chez le rat comme chez l'homme, les concentrations d'acétaldéhyde dans l'épithélium respiratoire et olfactif sont pour la plupart une fonction linéaire de l'exposition.

Le modèle comprend le métabolisme de l'acétaldéhyde par l'ALDH1 et l'ALDH2 ainsi que celui de l'acide acétique par l'ACS. Les polymorphismes de l'ALDH2, qui réduisent l'activité enzymatique, ont été intégrés à la composante humaine du modèle. L'évaluation de ce modèle n'a révélé qu'un impact minime du polymorphisme non fonctionnel ALDH2-2 sur les concentrations d'acétaldéhyde dans l'épithélium respiratoire et olfactif. Les résultats du modèle ont permis aux auteurs de conclure que la clairance métabolique de l'acétaldéhyde est en grande partie catalysée par l'ALDH1 du tissu nasal.

Des équations de la relation exposition-dose ont été développées pour le rat et l'homme afin de remplacer le modèle PBPK. Ces équations ont permis d'établir de façon empirique un lien entre le niveau d'exposition et la dose tissulaire dans des conditions stables. En combinant les équations pour le rat et l'homme, la concentration équivalente chez l'homme (CEH) peut être établie à partir de l'exposition du rat : $CEH_{\mu mol} = (8{,}41 \times ppm_{rat} - 7{,}2)/6{,}2$.

5.0 EFFETS SUR LA SANTÉ

Cette section examine les effets de l'acétaldéhyde chez l'homme (voir la section 5.1) ainsi que les études toxicologiques pertinentes menées sur les animaux de laboratoire, en plus de données justificatives provenant de systèmes de test in vitro (voir la section 5.2). Un résumé des effets sur la santé de l'exposition par inhalation à l'acétaldéhyde est présenté à la section 5.3, suivi de données à l'appui d'un mode d'action cancérogène possible (voir la section 5.4). De plus amples détails portant sur les études d'exposition humaine et toxicologiques présentées ci-dessous se trouvent également dans les annexes A et B.

Les études pertinentes portant sur les effets sur la santé de l'acétaldéhyde publiées jusqu'en avril 2015 ont été passées en revue. Cet examen s'est limité aux études dont la voie d'exposition est l'inhalation. Bien que l'acétaldéhyde soit un composant de la fumée de tabac, toutes celles

traitant de la fumée de tabac n'ont pas été prises en compte, la fumée de tabac étant un mélange complexe de nombreux cancérogènes et toxines connus et ses effets sur la santé n'étant pas abordés dans ce document. Les autres voies d'exposition, soit l'ingestion et la voie cutanée, n'ont pas été considérées comme pertinentes du point de vue physiologique. Santé Canada a évalué les études originales considérées comme essentielles à l'établissement de la LDQAIR relative à l'acétaldéhyde (voir la section 6). Des examens des effets sur la santé de l'acétaldéhyde faisant autorité ont également permis de recueillir d'autres données pertinentes : a) la *Liste des substances d'intérêt prioritaire, rapport d'évaluation : acétaldéhyde* du gouvernement canadien (Environnement Canada et Santé Canada, 2000); b) *Health Assessment Document for Acetaldehyde* de l'U.S. EPA (1987); c) *Acetaldehyde as a Toxic Air Contaminant Health Assessment* de la California EPA (1993) et *Acetaldehyde Reference Exposure Levels* également de la California EPA (2008); d) *Environmental Health Criteria 167: Acetaldehyde* de l'OMS (1995).

5.1 Effets chez l'homme

5.1.1 Effets respiratoires

5.1.1.1 Exposition de courte durée

Dans une étude conçue pour déterminer les limites en milieu de travail, des hommes et des femmes volontaires (n = 12/sexe) ont été exposés à divers solvants pendant 15 minutes. Une irritation indéterminée a été signalée à une concentration d'acétaldéhyde de 25 ppm (45 mg/m^3), une irritation des yeux survenant à 50 ppm (89 mg/m^3) et celle du nez et de la gorge à 200 ppm (357 mg/m^3) (Silverman, Schulte et First, 1946). L'exposition de 14 hommes sains à une concentration d'acétaldéhyde de 134 ppm (239 mg/m^3) pendant 30 minutes a provoqué une légère irritation au niveau des voies respiratoires supérieures (Sim et Pattle, 1957). Dans une étude plus récente, Muttray et al. (2009) ont évalué l'irritation des voies respiratoires chez des volontaires sains (n = 20 hommes) exposés pendant quatre heures à une concentration d'acétaldéhyde de 50 ppm (89 mg/m^3) dans une chambre. L'exposition à l'acétaldéhyde n'a induit aucun symptôme de l'irritation, n'a pas altéré le seuil olfactif ou considérablement influé sur les marqueurs de l'inflammation des voies respiratoires supérieures.

De nombreuses études ont démontré que l'exposition de courte durée à l'acétaldéhyde intensifiait l'effet bronchoconstricteur chez les hommes volontaires souffrant d'asthme (Myou et al., 1993; Myou et al., 1994a; Myou et al., 1994b; Myou et al., 1995; Fujimura et al., 1997; Fujimura et al., 1999; Prieto et al., 2002b). Dans ces études (dont un résumé se trouve dans le Tableau A2 de l'annexe A), les sujets ont été exposés par inhalation à un aérosol d'acétaldéhyde pendant de courtes périodes (2 à 4 minutes), puis soumis à des tests de la fonction pulmonaire et de provocation bronchique. Cette évaluation a été répétée avec des doses progressivement croissantes d'acétaldéhyde jusqu'à ce que le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) chute de 20 % (PC_{20}) ou que la dose maximale soit atteinte.

Prieto et al. (2000) ont évalué la bronchoconstriction chez des sujets blancs sains (n = 8 hommes et 12 femmes) et d'autres souffrant d'asthme léger (n = 24 hommes et 37 femmes). Les sujets ont tous été exposés par inhalation à un aérosol d'acétaldéhyde (5-40 mg/mL correspondant à 150-1200 mg/m^3) pendant deux minutes. Dans le groupe des asthmatiques, l'acétaldéhyde a provoqué une bronchoconstriction chez 56 sujets, la moyenne géométrique de la PC_{20} étant de 17,55 mg/mL.

Selon les paramètres de fonctionnement du nébuliseur, ceci correspond à une exposition par inhalation à une concentration d'acétaldéhyde de 527 mg/m^3. De fortes variations ont été observées d'un participant à l'autre, les valeurs de la PC_{20} variant entre 1,96 et 40 mg/mL (59 et 1200 mg/m^3). Les sujets ont également signalé la présence d'une toux, d'une sensation d'oppression au niveau de la poitrine et d'une irritation du pharynx après l'inhalation d'acétaldéhyde. Aucune bronchoconstriction n'a été signalée chez les sujets sains.

Dans une autre étude, Prieto et al. (2002b) ont signalé une réactivité des voies respiratoires à l'acétaldéhyde inhalé (0,5-80 mg/mL) chez huit hommes et huit femmes asthmatiques (moyenne géométrique de la PC_{20} = 35,5 mg/mL [8,4-80 mg/mL] correspondant à 1136 mg/m^3), une réaction plus légère ayant été observée chez 43 sujets (n = 26 hommes et 17 femmes) souffrant de rhinite allergique (moyenne géométrique de la PC_{20} = 67,6 mg/mL [15,5-80 mg/mL] correspondant à 2166 mg/m^3). Aucune réaction n'a été signalée chez un groupe de 19 sujets sains (n = 8 hommes et 11 femmes). Une moyenne géométrique similaire de la PC_{20} égale à 38,9 mg/mL (correspondant à 1245 mg/m^3) a été signalée chez un groupe de six hommes et dix femmes souffrant d'asthme léger exposés à de l'acétaldéhyde (Prieto et al., 2002a). Les sujets ont aussi signalé la présence d'une toux, de la difficulté à respirer et une irritation de la gorge. Les valeurs plus élevées de la PC_{20} figurant dans ces dernières études sont probablement dues à l'évaluation de concentrations d'acétaldéhyde plus élevées (80 mg/mL vs 40 mg/mL), les sujets n'ayant pas la réduction requise de 20 % du VEMS s'étant vus attribuer la concentration d'essai la plus élevée comme PC_{20}. Des études similaires ont été menées par Myou et al.(1993, 1994b, 1994c, 1995) et Fujimura et al. (1999) chez des volontaires d'origine japonaise. En raison du polymorphisme de l'ALDH2 répandu au sein des populations d'Asie orientale, la bronchoconstriction a pu être observée chez certaines personnes après la consommation d'une boisson alcoolisée, une affection décrite comme une sensibilité à l'alcool (voir la section 4.1). Fujimura et al. (1999) ont signalé une moyenne géométrique de la PC_{20} de 21,0 mg/mL (correspondant à 588 mg/m^3) chez dix sujets asthmatiques sensibles à l'alcool, exposés à des concentrations d'acétaldéhyde variant entre 0,04 et 80 mg/mL (1.12-2240 mg/m^3). Cette moyenne géométrique était de 31,7 mg/mL (correspondant à 888 mg/m^3) chez un groupe de 16 sujets asthmatiques tolérants à l'alcool. Bien que la PC_{20} du groupe tolérant était supérieure à celle du groupe sensible à l'alcool, cette différence n'a pas été jugée importante.

Myou et al. (1993, 1994a, 1994b, 1995) et Fujimura et al. (1997) ont signalé des valeurs de la PC_{20} comprises entre 364 et 652 mg/m^3 d'acétaldéhyde, ce qui correspond à celles d'une étude ultérieure effectuée par Fujimura et al. (1999). Il convient de noter que ces valeurs de la PC_{20} représentaient des concentrations d'acétaldéhyde inhalé administrées par nébuliseur, puis converties en concentrations approximatives dans l'air. L'incertitude liée à ces conversions provient du modèle de nébuliseur utilisé dans les études japonaises, qui manque d'uniformité au niveau de l'aérosol et des doses administrés (Hollie et al., 1991). La bronchoconstriction induite par l'acétaldéhyde n'a pas été signalée chez des sujets asthmatiques (n = 9; sexe non précisé) ayant reçu au préalable un antagoniste des récepteurs de l'histamine, laissant supposer que l'effet est attribuable à la libération d'histamine (Myou et al., 1993). D'autres études ont démontré que certains inhibiteurs de la cyclo-oxygénase atténuent l'effet bronchoconstricteur de l'acétaldéhyde inhalé, liant ainsi les produits de la voie de la cyclo-oxygénase à la bronchoconstriction induite par l'acétaldéhyde (Myou et al., 1994b; Fujimura et al., 1997). L'inhalation d'acétaldéhyde (0,8 mg/mL x 4 min; correspondant à 22 mg/m^3) a potentialisé l'hyperréactivité après une provocation à la métacholine (Myou et al., 1994a), qui n'a pu être évitée malgré l'administration préalable d'un antagoniste des récepteurs de l'histamine.

5.1.1.2 Exposition de longue durée

La relation entre l'exposition à la pollution atmosphérique et la fraction de monoxyde d'azote dans l'air expiré (FeNO, un marqueur de l'inflammation des voies respiratoires) a été examinée par une étude transversale française portant sur 104 enfants d'âge scolaire (24 garçons et 46 filles ne souffrant pas d'asthme, et 20 garçons et 14 filles asthmatiques) (Flamant-Hulin et al., 2010). La concentration de plusieurs polluants atmosphériques (soit les $PM_{2,5}$, le dioxyde d'azote, l'acétaldéhyde et le formaldéhyde) a été mesurée pendant cinq jours dans les salles de classe et les cours d'école. Les concentrations d'acétaldéhyde étaient plus élevées dans les salles de classe que dans les cours d'école, et les expositions ont été considérées comme élevées ou faibles en se servant du troisième quartile comme valeur seuil. Les concentrations moyennes d'acétaldéhyde dans les salles de classe étaient de 9,3 et 16,4 $\mu g/m^3$ pour les groupes exposés à la concentration la plus faible et la plus élevée respectivement. En ce qui a trait à l'exposition à l'acétaldéhyde dans les salles de classe, l'augmentation de la FeNO était plus importante chez les enfants sains du groupe fortement exposé que chez ceux du groupe faiblement exposé, alors que les effets n'étaient pas importants chez les enfants asthmatiques. Une augmentation de 0,16 (IC à 95 % : 0,07-0,26) du log(FeNO) a été observée pour le groupe fortement exposé par rapport au groupe faiblement exposé chez les enfants sains, alors qu'elle était de 0,04 (IC à 95 % : -0,07-0,14) chez les enfants asthmatiques. Chez les enfants sains, cette différence correspond à une augmentation de 45 % de la FeNO. L'association était plus forte chez les enfants sains atopiques que chez ceux non atopiques ($p = 0,0081$), indiquant que les enfants atopiques étaient plus sensibles. Les principales limites de cette étude étaient l'absence de co-polluants et de conditions météorologiques dans l'analyse statistique, l'unique évaluation de la FeNO et l'exclusion de l'exposition à l'acétaldéhyde à la maison. Les enfants prenant des corticostéroïdes ont été exclus de l'analyse. Des niveaux élevés de $PM_{2,5}$ et de formaldéhyde ont également été associés à une augmentation de la FeNO.

D'autres études portant sur l'exposition de longue durée à l'acétaldéhyde chez l'homme n'ont pu être repérées dans la littérature.

5.1.2 Effets sur la reproduction et le développement

Aucun rapport portant sur les effets de l'exposition par inhalation à l'acétaldéhyde sur la reproduction ou le développement chez l'homme n'a pu être repéré dans la littérature.

Comme l'acétaldéhyde est un métabolite du métabolisme de l'éthanol, il a été avancé que l'acétaldéhyde provenant de la consommation d'alcool pourrait jouer un rôle dans le syndrome d'alcoolisme fœtal (Langevin et al., 2011); toutefois, aucune étude n'a pu établir le rôle de l'acétaldéhyde inhalé dans ce même syndrome.

5.1.3 Cancérogénicité

Le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé l'acétaldéhyde comme cancérogène du groupe 2B (peut-être cancérogène pour l'homme), des preuves suffisantes de sa cancérogénicité existant chez l'animal (développement d'adénocarcinomes et de carcinomes des cellules squameuses de la muqueuse nasale chez le rat, et de carcinomes laryngés chez le hamster après une exposition par inhalation) et des preuves insuffisantes chez l'homme (CIRC, 1999).

Dans une autre monographie, le CIRC a également déterminé qu'il existait suffisamment de preuves chez l'homme de la cancérogénicité de l'acétaldéhyde associé à la consommation de boissons alcoolisées (soit le Groupe 1) (CIRC, 2012). Cette même monographie n'aborde pas la cancérogénicité associée à l'inhalation d'acétaldéhyde. Le rôle de l'acétaldéhyde formé par métabolisation dans la cancérogenèse induite par l'alcool est étayé sur de solides données épidémiologiques démontrant que les humains atteints de polymorphismes génétiques conduisant à une déficience au niveau de l'oxydation de l'acétaldéhyde ont un risque considérablement accru de développer des cancers liés à l'alcool. Ces cancers se développent généralement dans l'œsophage, la cavité buccale, le pharynx et le larynx. Les études portant sur le métabolisme de l'acétaldéhyde après une exposition par voie orale à l'éthanol confirment le pouvoir cancérogène de l'exposition à l'acétaldéhyde chez l'homme; toutefois, en raison de différences au niveau de la voie et de la nature de l'exposition, la cancérogenèse induite par l'alcool n'est pas considérée comme un mécanisme approprié de quantification d'une LDQAIR.

En ce qui a trait à l'exposition par inhalation chez l'homme, le CIRC (1999) a relevé une étude de série de cas portant sur des travailleurs d'usines de produits chimiques dans l'ancienne République démocratique allemande. Neuf cas de cancer (cinq tumeurs des bronches et deux carcinomes de la cavité buccale) ont été signalés chez les travailleurs exposés à un mélange d'aldéhydes, soit une valeur plus élevée que la fréquence prévue de ces tumeurs (Bittersohl, 1974; Bittersohl, 1975). Toutefois, le CIRC a constaté que tous les autres cas de cancer concernaient des fumeurs, que la taille de l'échantillon était petite, qu'il s'agissait d'une exposition à un mélange de composés et que la population exposée était mal définie.

Aucune autre étude portant sur les effets cancérogènes de l'acétaldéhyde inhalé chez l'homme n'a pu être repérée dans la littérature.

5.2 Études toxicologiques

5.2.1 Effets respiratoires

5.2.1.1 Exposition aiguë

Dans une étude d'exposition aiguë par inhalation, Stanek et al. (2001) ont observé une réaction de vasodilatation au niveau des voies respiratoires supérieures de rats mâles F344 anesthésiés (n = 3-6) et exposés à des concentrations d'acétaldéhyde supérieures ou égales à 25 ppm (45 mg/m^3). La vasodilatation a été observée moins de trois minutes après l'exposition à l'acétaldéhyde. Cette réaction était moins marquée chez les animaux auxquels la toxine capsaïcine, qui endommage les nerfs sensoriels, a été administrée au préalable, indiquant ainsi que la réaction de vasodilatation est probablement assurée par les nerfs sensoriels. Les auteurs ont remarqué que la vasodilatation est une réaction courante aux gaz irritants et peut constituer une réaction protectrice visant à éliminer ces irritants de la muqueuse nasale.

5.2.1.2 Exposition de courte durée ou unique

Chez des animaux de laboratoire, l'inhalation de fortes concentrations d'acétaldéhyde (1339-30 002 mg/m^3) durant 30 minutes à 4 heures a provoqué une chute de la fréquence respiratoire, des difficultés à respirer, de l'agitation et la mort (CalEPA, 2008). La concentration

d'acétaldéhyde qui entraîne une diminution de 50 % de la fréquence respiratoire (RD_{50}; une mesure de l'irritation sensorielle), découlant d'expositions de 10 à 30 minutes par la tête ou le nez seulement, a été établie à 2932 ppm (5236 mg/m^3) pour la souris B6C3F1, à 2845 ppm (5080 mg/m^3) pour la souris Swiss Webster, à 3046 ppm (5439 mg/m^3) pour le rat Wistar et à 2991 ppm (5341 mg/m^3) pour le rat F344 (Steinhagen et Barrow, 1984; Babiuk, Steinhagen et Barrow, 1985; Cassee et al. 1996a). Une augmentation de la gravité des symptômes de toxicité aiguë, y compris une démarche vacillante, le larmoiement, une respiration anormalement profonde et la dyspnée, a été observée chez des souris knock-out pour l'ALDH2 ($ALDH2^{-/-}$) et non chez celles de type sauvage (n = 5/souche) exposées pendant 4 heures à une concentration d'acétaldéhyde de 5000 ppm (8929 mg/m^3) (Isse et al., 2005). Les souris $ALDH2^{-/-}$ présentaient également de fortes concentrations sanguines d'acétaldéhyde à la fin de la période d'exposition, signe d'une capacité métabolique réduite.

Une augmentation concentration-dépendante de la bronchoconstriction a été observée chez des cobayes (n = 6) après l'inhalation d'un aérosol d'acétaldéhyde (1,4-11,0 mg/mL) pendant 15 à 20 secondes (Myou et al., 1994a; Myou et al., 2001). L'administration préalable d'un antihistaminique a bloqué cet effet, laissant supposer qu'il est attribuable à la libération d'histamine (Myou et al., 1994a). Par comparaison, l'utilisation d'inhibiteurs de neuropeptides n'a eu aucun effet, indiquant ainsi que les tachykinines ne participent pas à la bronchoconstriction induite par l'acétaldéhyde (Myou et al., 2001).

Des études portant sur des souris BALB/c sensibilisées aux allergènes (un modèle murin de l'asthme) ont indiqué que la présence d'acétaldéhyde dans les fosses nasales augmente la résistance et l'inflammation bronchiques, alors qu'aucun effet n'a été observé chez les souris non sensibilisées (Matsuse et al., 2007; Kawano et al., 2012).

5.2.1.3 Exposition de longue durée ou répétée

Il a été démontré que les expositions subchronique et chronique aux vapeurs d'acétaldéhyde provoquent des lésions nasales chez les animaux de laboratoire, particulièrement au niveau de la muqueuse olfactive.

L'exposition à l'acétaldéhyde pendant 3 à 14 jours a provoqué des modifications histologiques au niveau des voies respiratoires chez le rat et la souris. Cassee et al. (1996b) ont signalé la présence d'une nécrose plus étendue de l'épithélium olfactif chez les rats Wistar (n = 5/groupe) exposés à des concentrations d'acétaldéhyde de 1500 ppm (2679 mg/m^3) 6 heures par jour pendant 3 jours que chez ceux exposés à 750 ppm (1339 mg/m^3). Les souris $ALDH2^{-/-}$ ont présenté des lésions plus graves dans la cavité nasale, le larynx, le pharynx et la trachée que celles de type sauvage (n = 4-5/groupe) après une exposition à des concentrations d'acétaldéhyde de 500 ppm (893 mg/m^3) 24 heures par jour pendant 14 jours (Oyama et al., 2007). Des lésions moins graves et moins nombreuses ont été observées chez ces deux souches de souris exposées à 125 ppm (223 mg/m^3) d'acétaldéhyde.

Lors d'une première étude, Appelman et al. (1982) ont exposé des rats Wistar mâles et femelles (n = 10/sexe/groupe) à des concentrations d'acétaldéhyde de 0, 400, 1000, 2200 ou 5000 ppm (0, 714, 1786, 3929 ou 8929 mg/m^3) 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 4 semaines. Toutes les concentrations d'acétaldéhyde ont provoqué des lésions au niveau de l'épithélium

olfactif (dose minimale avec effet nocif observé [DMENO] de 714 mg/m^3), leur gravité étant proportionnelle à la concentration. Des effets sur l'épithélium respiratoire ont été observés à des concentrations supérieures ou égales à 1786 mg/m^3, alors que des lésions ont été constatées au niveau du larynx et de la trachée aux concentrations de 3929 et 8929 mg/m^3. Dans une seconde étude (n = 10 rats mâles/groupe), Appelman et al. (1986) ont signalé une dégénérescence de l'épithélium olfactif après une exposition à une concentration d'acétaldéhyde de 500 ppm (893 mg/m^3) et non de 150 ppm (268 mg/m^3), qui était similaire aux effets observés à 714 mg/m^3 dans l'étude précédente (dose sans effet nocif observé [DSENO] de 268 mg/m^3).

Saldiva et al. (1985) ont signalé une intense réaction inflammatoire dans les cavités nasales, y compris une hyperplasie de l'épithélium olfactif ainsi qu'une infiltration de polynucléaires et de mononucléaires dans la sous-muqueuse, chez des rats mâles Wistar (n = 12/groupe) exposés à des concentrations d'acétaldéhyde de 243 ppm (434 mg/m^3) 8 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 5 semaines. Des changements au niveau de la mécanique respiratoire, y compris une augmentation de la fréquence respiratoire, du volume résiduel, de la capacité pulmonaire totale et de la capacité résiduelle fonctionnelle, ont été détectés. L'absence de changements au niveau des mesures du débit respiratoire maximal indique que les lésions des bronchioles seraient survenues durant l'examen fonctionnel des poumons, ce qui est corroboré par l'absence d'effets histopathologiques dans les régions des voies respiratoires autres que les cavités nasales comme mentionné plus haut.

Dans une autre étude, des rats mâles F344 (n = 12/groupe/point de mesure) ont été exposés à des concentrations d'acétaldéhyde de 0, 50, 150, 500 ou 1500 ppm (0, 89, 268, 893 ou 2679 mg/m^3) 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 4, 9, 14, 30 ou 65 jours (13 semaines) (Dorman et al., 2008). La perte de neurones olfactifs a été observée aux concentrations supérieures ou égales à 268 mg/m^3 pour tous les points de mesure ($\geq$ 4 jours). La gravité et l'étendue des lésions étaient proportionnelles au niveau et à la durée d'exposition. Aucun effet nocif n'a été observé au niveau de l'épithélium olfactif des animaux exposés à 89 mg/m^3. Aux concentrations de 268, 893 et 2679 mg/m^3, une dégénérescence de l'épithélium olfactif a été observée chez tous les animaux. Des altérations au niveau de l'épithélium respiratoire, y compris une inflammation, une hyperplasie et une métaplasie squameuse, ont été observées aux concentrations supérieures ou égales à 893 mg/m^3 pour tous les points de mesure.

Les effets de l'inhalation chronique d'acétaldéhyde chez le rat sont décrits dans une série de rapports préparés par Woutersen et ses collaborateurs (Woutersen et al., 1984; Woutersen et al., 1986; Woutersen et Feron, 1987). Des rats mâles et femelles Wistar (n = 105/sexe/groupe) ont été exposés à des concentrations d'acétaldéhyde de 0, 750, 1500 ou 3000/1000 ppm (0, 1339, 2679 ou 5357/1786 mg/m^3) 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant un maximum de 28 mois. La concentration la plus élevée a dû être diminuée progressivement sur une période de 15 mois de 5357 à 1786 mg/m^3 en raison d'un retard de croissance, de détresse respiratoire, d'une perte de poids et de la mort des animaux du groupe fortement exposé. Un retard de croissance a été constaté chez les mâles de tous les groupes d'exposition et chez les femelles soumises aux concentrations de 2679 mg/m^3 et 5357/1786 mg/m^3. Des altérations au niveau de l'épithélium olfactif nasal, y compris la dégénérescence, l'hyperplasie et la métaplasie, ont été observées pour tous les niveaux d'exposition. Une DSENO n'a donc pu être établie. Des altérations histologiques de l'épithélium respiratoire et du larynx ont été observées aux concentrations de 2679 et 5357/1786 mg/m^3, ainsi qu'une rhinite et une sinusite à la concentration la plus élevée. Un autre groupe de rats a eu droit à

une période de récupération de 24 ou de 52 semaines après une exposition de 52 semaines. Une certaine régénération de l'épithélium olfactif a été observée dans les groupes exposés aux concentrations d'acétaldéhyde de 1339 et 2679 mg/m^3, mais pas dans celui exposé à la concentration la plus élevée.

Des études portant sur des hamsters soumis à des expositions subchronique et chronique à l'acétaldéhyde ont signalé des altérations histologiques dans les tissus nasal, trachéal et laryngé (Kruysse, Feron et Til, 1975; Feron, 1979; Feron, Kruysse et Woutersen, 1982). Dans l'étude effectuée par Kruysse et al. (1975), des hamsters syriens (n = 10/sexe/groupe) ont été exposés à des concentrations d'acétaldéhyde de 0, 390, 1340 ou 4560 ppm (0, 696, 2393 ou 8143 mg/m^3) 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 90 jours. Un retard de croissance, une irritation oculaire et nasale, des changements histologiques au niveau des voies respiratoires ainsi que des effets tissulaires dont la nécrose, l'inflammation, l'hyperplasie et la métaplasie dans la cavité nasale, le larynx, la trachée, les bronches et les poumons ont été observés à la concentration la plus élevée. L'ampleur des effets était plus importante au niveau du tissu des voies respiratoires supérieures. De légères lésions ont été observées dans la trachée à la concentration moyenne. Bien qu'une augmentation du poids des reins ait été observée uniquement chez les hamsters mâles, aucune autre différence liée au sexe n'a été mise en évidence en ce qui concerne les effets nocifs. Aucun effet nocif n'a été constaté à la concentration la plus faible (DSENO = 696 mg/m^3).

Dans le cadre de plusieurs études d'exposition de longue durée, des hamsters mâles syriens (n = 35-36/groupe) ont été exposés à des concentrations d'acétaldéhyde de 0, 1500 ou 2500/1650 ppm (0, 2679 ou 4464/2946 mg/m^3) 7 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 52 semaines (Feron, 1979; Feron, Kruysse et Woutersen, 1982). La concentration la plus élevée a dû être diminuée progressivement de 4464à 2946 mg/m^3 au cours des semaines 9 à 44 de la période d'exposition en raison d'un grave retard de croissance. À la concentration la plus faible, d'importantes lésions ont été observées au niveau de la cavité nasale, y compris une inflammation, une kératinisation et une métaplasie squameuse; de légers changements ont également été signalés dans le tissu trachéal. L'étendue et la gravité des lésions avaient clairement diminué chez les animaux ayant eu droit à une période de récupération de 26 semaines. Des lésions ont été observées dans les tissus nasal, trachéal et laryngé à la concentration la plus élevée. Ces lésions ont d'ailleurs persisté malgré une période de récupération.

5.2.3 Effets sur le système nerveux central

Ortiz et al. (1974) ont soumis des souris mâles T/O (n = 10) à une exposition continue à des vapeurs d'acétaldéhyde pendant un maximum de 10 jours. La concentration d'acétaldéhyde qui était de 750 mg/m^3 au départ a progressivement été augmentée à 4320 mg/m^3 pendant la période d'exposition de 10 jours. Les souris ont d'abord présenté de l'hyperactivité (pic d'activité à 30 minutes), puis une dépression locomotrice et une ataxie; le décès de 20 % du groupe a été observé au 10^e jour. L'analyse des tissus cérébraux a indiqué une augmentation proportionnelle à l'exposition des neurotransmetteurs de la monoamine (noradrénaline, dopamine et sérotonine). Après que l'exposition a cessé, une augmentation passagère des catécholamines a été observée dans le cerveau, un retour à la normale pour toutes les concentrations des neurotransmetteurs de la monoamine survenant six heures après l'exposition. Les souris ont montré de l'excitation, des tremblements, un hérissement des poils, un soulèvement de la queue et des convulsions peu après l'arrêt de l'exposition, qui ont persisté pendant deux heures.

Shiohara et al. (1985) ont exposé des rats mâles Sprague-Dawley (n = 6/groupe) à 0,3 mmol d'acétaldéhyde/L d'air (13 mg/m^3) 80 min (20 min x 4) par jour pendant 2 à 21 semaines. En raison de la métabolisation rapide de l'acétaldéhyde, des expositions courtes et répétées ont été utilisées pour produire de fortes concentrations d'acétaldéhyde dans le sang. L'inhalation d'acétaldéhyde a entraîné une augmentation de l'activité de la Na^+, K^+-ATPase dans la membrane des vésicules synaptiques et les fractions microsomales du tissu du cortex cérébral, indiquant un changement au niveau de la fonction de la membrane neuronale.

5.2.4 Effets sur le système immunitaire

Les réactions allergiques respiratoires à l'ovalbumine ont été mesurées chez des cobayes mâles Hartley sensibilisés ou non à l'ovalbumine (n = 8/groupe), puis exposés à des concentrations d'acétaldéhyde de 0 ou 200 ppb (0 ou 0,4 mg/m^3) 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 4 semaines (Lacroix et al., 2002). L'exposition à l'acétaldéhyde a induit une certaine irritation des voies respiratoires chez les deux groupes de cobayes. Elle n'a toutefois pas potentialisé les réactions allergiques ou inflammatoires à l'ovalbumine chez les cobayes sensibilisés. Dans une étude portant sur des souris BALB/c sensibilisées aux allergènes d'acariens, Kawano et al. (2012) ont également constaté qu'à elle seule l'injection intranasale d'une dose d'acétaldéhyde (50 µg) ne provoque aucune inflammation des voies respiratoires, mais plutôt une aggravation de l'hyperréactivité bronchique se traduisant par une importante augmentation de la résistance spécifique des voies aériennes (sRVA).

Aranyi et al. (1986) ont évalué la défense de l'hôte chez des souris femelles CD1 (n = 140-193/groupe) après une exposition par inhalation à des concentrations d'acétaldéhyde de 0 ou de 200 ppm (0 ou 357 mg/m^3) 3 heures par jour pendant 5 jours. Bien que le pouvoir bactéricide des poumons ait baissé ($p < 0,05$) après l'exposition à l'acétaldéhyde, la mortalité liée au test de provocation avec des streptocoques n'était pas différente de celle des témoins.

5.2.5 Effets sur la reproduction et le développement

Kruysse et al. (1975) ont évalué l'effet de l'exposition subchronique par inhalation à l'acétaldéhyde chez des hamsters dorés syriens (n = 40/sexe/groupe). Les hamsters ont été exposés à des concentrations d'acétaldéhyde de 0, 390, 1340 ou 4560 ppm (0, 696, 2393 ou 8143 mg/m^3) 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 90 jours. Une diminution du poids des ovaires n'a été constatée qu'à la concentration de 2393 mg/m^3 (et non à celle la plus élevée), alors qu'une augmentation du poids des testicules a été observée à la concentration de 8143 mg/m^3.

Aucune autre étude sur les effets de l'inhalation d'acétaldéhyde sur la reproduction et le développement n'a été relevée dans la littérature. Les effets sur le développement et la fœtotoxicité de l'acétaldéhyde ont été démontrés dans les études animales examinant principalement le rôle de l'acétaldéhyde comme métabolite de l'éthanol dans le syndrome d'alcoolisme fœtal (OMS, 1995; Environnement Canada et Santé Canada, 2000). Comme elles ont utilisé des voies d'exposition non physiologiques (soit une injection intrapéritonéale, intraveineuse ou amniotique), ces études n'ont pas été prises en compte dans l'établissement de LDQAIR.

5.2.6 Génotoxicité

Des études portant sur les propriétés génotoxiques et mutagènes de l'acétaldéhyde ont fait l'objet d'un examen approfondi par plusieurs organisations dont l'Organisation mondiale de la Santé (1995), Environnement Canada et Santé Canada (2000) et le Centre international de Recherche sur le Cancer (1999). Bien que l'acétaldéhyde se révèle négatif dans les tests effectués sur les systèmes bactériens, il a été démontré qu'il était mutagène dans les cellules de mammifères, qu'il provoquait la formation de micronoyaux dans les fibroblastes de rat et les lymphocytes humains ainsi qu'une aneuploïdie dans les cellules embryonnaires de hamster chinois et les fibroblastes de rat, qu'il induisait des aberrations chromosomiques dans les cellules de hamster chinois et les fibroblastes de rat et qu'il entraînait des échanges de chromatides sœurs dans les cellules ovariennes de hamster chinois, les lymphocytes humains et les embryons préimplantatoires de souris. Dans les études portant sur des animaux de laboratoire, l'exposition à l'acétaldéhyde par injection intrapéritonéale a provoqué des échanges de chromatides sœurs dans les cellules de moelle osseuse de hamsters et de souris et une augmentation de la formation de micronoyaux dans les érythrocytes de souris.

Dans la seule étude de mutagénicité in vivo relevée (Kunugita et al., 2008), des souris mâles C57BL/6 de type sauvage et ALDH2$^{-/-}$ (le nombre de souris par groupe n'a pas été indiqué) ont été soumises à une exposition continue à des vapeurs d'acétaldéhyde à la concentration de 0, 125 ou 500 ppm (0, 223 ou 893 mg/m^3) pendant deux semaines. La mutagénicité, mesurée par une augmentation de la fréquence de micronoyaux dans les réticulocytes et les mutations des gènes des TcR dans les lymphocytes T, a été observée aux deux concentrations chez les souris ALDH2$^{-/-}$, mais pas chez celles de type sauvage ($p < 0,01$ et $p > 0,05$, respectivement, par rapport aux souris ALDH2$^{-/-}$ témoins). De plus, à la concentration de 893 mg/m^3, les deux mesures de mutagénicité chez les souris ALDH2$^{-/-}$ étaient plus importantes que celles chez les souris témoins de type sauvage ($p < 0,05$), ce qui indique l'existence possible d'une relation concentration-réponse. Cette étude suggère que, malgré que la mutagénicité ait lieu en l'absence de métabolisme de ALDH, elle n'a pas été induite dans les études lorsque le métabolisme de ALDH était actif et ce, même à des concentrations d'acétaldéhyde relativement élevées.

De plus amples discussions sur la génotoxicité et la mutagénicité (incluant de l'information sur les adduits d'AND et les liaisons transversale ADN protéines) comme mode d'action et relativement aux tumeurs nasales induites par l'acétaldéhyde se trouvent à la section 5.4.

5.2.7 Cancérogénicité

Les effets cancérogènes de l'inhalation chronique d'acétaldéhyde ont été évalués chez le rat et le hamster doré syrien (Feron, 1979; Feron, Kruysse et Woutersen, 1982; Woutersen et al., 1986).

Les effets cancérogènes de l'inhalation chronique d'acétaldéhyde chez le rat ont été évalués par Woutersen et al. (1986). Des rats mâles et femelles Wistar (n = 55/sexe/groupe) ont été exposés à des concentrations d'acétaldéhyde de 0, 750, 1500 ou 3000/1000 ppm (0, 1339, 2679 ou 5357/1786 mg/m^3) 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 28 mois. La concentration la plus élevée a dû être diminuées progressivement au cours d'une période de 15 mois à 1786 mg/m^3 en raison d'un retard de croissance, de détresse respiratoire, d'une perte de poids et de la mort des animaux du groupe fortement exposé. Le taux de mortalité était beaucoup plus important dans les

groupes exposés à l'acétaldéhyde que dans le groupe témoin. Après 102 semaines, tous les animaux du groupe fortement exposé étaient décédés, et à la fin de l'expérience, moins de 20 % des animaux du groupe exposé à 2679 mg/m^3, 30 % de ceux du groupe exposé à 1339 mg/m^3 et 45 % de ceux du groupe témoin étaient toujours vivants. L'euthanasie des animaux après 12 et 16 mois d'exposition n'a révélé aucune augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs chez les rats mâles ou femelles par rapport au groupe témoin. Le Tableau 3 présente l'incidence des carcinomes des cellules squameuses et des adénocarcinomes de la cavité nasale des rats mâles et femelles après 20, 24 et 28 mois, une signification statistique étant atteinte à différentes concentrations et périodes pour les mâles et les femelles ainsi que les deux types de tumeurs. Un carcinome in situ nasal a été observé chez certains groupes d'exposition sans toutefois atteindre de seuil de signification.

Feron et ses collaborateurs ont évalué la cancérogénicité de l'acétaldéhyde inhalé chez le hamster doré syrien (Feron, 1979; Feron, Kruysse et Woutersen, 1982). Dans l'étude de 1979, des hamsters mâles (n = 35/groupe) ont été exposés à des concentrations d'acétaldéhyde de 0 ou 1500 ppm (0 ou 2679 mg/m^3) 7 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 52 semaines. Seules des lésions non néoplasiques se sont développées dans les voies respiratoires à la concentration de 2679 mg/m^3. Dans l'étude suivante (Feron, Kruysse et Woutersen, 1982), des hamsters (n = 36/sexe/groupe) ont été exposés à des concentrations d'acétaldéhyde de 0 ou 2500/1650 ppm (0 ou 4464/2946 mg/m^3) 7 heures par jours, 5 jours par semaine pendant 52 semaines, suivies d'une période de récupération de 29 semaines. La concentration a dû être diminuée progressivement de 4464à 2946 mg/m^3 au cours des semaines 9 à 44 de la période d'exposition en raison d'un grave retard de croissance. Des lésions non néoplasiques ont été observées dans les voies respiratoires des hamsters exposés aux concentrations de 4464/2946 mg/m^3. L'incidence de tumeurs laryngées, y compris des papillomes, des carcinomes in situ, des carcinomes des cellules squameuses et des carcinomes adénosquameux, était de 6/23 ($p < 0,01$) pour les mâles et de 4/20 pour les femelles (non statistiquement significative), alors qu'aucune tumeur n'a été observée dans les groupes témoins. Des tumeurs nasales (2/27 pour les mâles et 1/26 pour les femelles) ont été détectées chez les hamsters exposés à l'acétaldéhyde, mais leur incidence n'était pas statistiquement significative.

Tableau 3. Incidence cumulée des tumeurs de la cavité nasale des rats Wistar (Woutersen et al., 1986)

Type de tumeurs	Concentration (mg/m^3)	20 mois	24 mois	28 mois
Mâles				
Carcinome des cellules squameuses	0	1/4	1/18	1/49
	1339	0/7	1/24	1/52
	2679	2/18	3/25	10/53*
	5357/1786	11/41	16/49	16/49***
Adénocarcinome	0	0/4	0/18	0/49
	1339	3/7	8/24*	16/52***
	2679	13/18	16/25***	31/53***
	5357/1786	17/41	21/49***	21/49***
Femelles				
Carcinome des cellules squameuses	0	0/4	0/8	0/50
	1339	0/6	0/15	0/48
	2679	0/28	2/23	5/53
	5357/1786	10/41	17/53	17/53***
Adénocarcinome	0	0/4	0/8	0/50
	1339	2/7	5/15	6/48*
	2679	11/11***	16/23**	28/53***
	5357/1786	13/34	23/53**	23/53***

Méthodes exactes de Fisher : * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

5.3 Résumé des effets sur la santé

Compte tenu des données probantes provenant des études humaines et toxicologiques, les effets de l'exposition par inhalation de courte et longue durées à l'acétaldéhyde surviennent au site de contact. Les principaux effets sur la santé comprennent des lésions tissulaires et le développement du cancer, plus particulièrement dans les voies respiratoires supérieures.

Comme l'indiquent les études chez des volontaires, l'exposition aiguë à des concentrations d'acétaldéhyde aussi faibles que 25 ppm (45 mg/m^3) a provoqué une irritation des yeux, alors qu'une irritation du nez et de la gorge a été signalée à des concentrations situées entre 50 et 200 ppm (89-357 mg/m^3) (Silverman, Schulte et First, 1946). L'exposition aiguë à des concentrations d'acétaldéhyde plus faibles (22 mg/m^3) a également potentialisé la réaction de bronchoconstriction lors du test de provocation à la métacholine (Myou et al., 1994a). Il a été démontré qu'un aérosol d'acétaldéhyde à des concentrations plus élevées (350-1000 mg/m^3) provoquait directement une bronchoconstriction chez les personnes asthmatiques (Myou et al., 1993; Myou et al., 1994a; Myou et al., 1994b; Myou et al., 1995; Fujimura et al., 1997; Prieto et al., 2002a; Prieto et al., 2002b). À une concentration encore plus élevée (2100 mg/m^3), un effet de bronchoconstriction a été induit chez les personnes souffrant de rhinite allergique, alors qu'aucun effet n'a été observé chez les personnes saines à la concentration la plus élevée testée (2240 mg/m^3) (Prieto et al., 2002b). Les données épidémiologiques sur les effets de longue durée chez l'homme proviennent d'une seule étude transversale menée chez des enfants d'âge scolaire (Flamant-Hulin et al., 2010). Une association significative entre l'exposition à l'acétaldéhyde (mesurée dans les salles de classe) et une inflammation pulmonaire accrue a été établie pour les enfants non asthmatiques, alors qu'il n'existe aucune association pour les enfants asthmatiques. Les limites liées au plan et à l'analyse de l'étude pourraient avoir influé sur les résultats de cette étude.

Chez les animaux de laboratoire, l'exposition aiguë à l'acétaldéhyde a provoqué des réactions d'irritation et de bronchoconstiction. En ce qui a trait à l'irritation sensorielle mesurée sous forme de réduction de la respiration, la RD_{50} la plus faible était de 2845 ppm (5080 mg/m^3) pour une exposition de 10 minutes chez la souris (Steinhagen et Barrow, 1984). L'exposition à des concentrations d'acétaldéhyde supérieures ou égales à 25 ppm (45 mg/m^3) chez le rat a augmenté la vasodilatation dans les voies respiratoires supérieures, ce qui pourrait constituer un mécanisme de protection contre les gaz irritants (Stanek et al., 2001).

Dans les études animales, l'exposition de longue durée à l'acétaldéhyde a provoqué une inflammation et des lésions tissulaires principalement dans les voies respiratoires supérieures. Chez le rat, l'exposition de longue durée à l'acétaldéhyde a provoqué des effets nocifs au niveau de l'épithélium olfactif et respiratoire de la cavité nasale ainsi que des lésions tissulaires dans le larynx, le pharynx et la trachée à des niveaux d'exposition généralement plus élevés (Woutersen et al., 1984; Saldiva et al., 1985; Appelman et al., 1986; Woutersen et al., 1986; Woutersen et Feron, 1987; Cassee et al., 1996; Cassee, Groten et Feron, 1996; Oyama et al., 2007; Dorman et al., 2008). Dans ces études, l'épithélium olfactif constituait le tissu le plus sensible, des lésions étant apparues à des concentrations aussi faibles que 268 mg/m^3 (Dorman et al., 2008). Chez le hamster, les tissus trachéal et laryngé étaient plus sensibles que la cavité nasale, et les effets ont été observés à de plus fortes concentrations que chez le rat (Kruysse, Feron et Til, 1975; Feron, 1979; Feron, Kruysse et Woutersen, 1982), soit une différence interspécifique. Chez le rat et le hamster, les

altérations tissulaires non néoplasiques étaient pour la plupart liées à la concentration et comprenaient l'inflammation, la dégénérescence, l'hyperplasie et la métaplasie (Feron, Kruysse et Woutersen, 1982; Woutersen et al., 1984; Woutersen et al., 1986; Woutersen et Feron, 1987). Deux études animales ont également signalé une baisse du pouvoir bactéricide des poumons (Aranyi et al., 1986) et une hausse de l'hyperréactivité bronchique (Kawano et al., 2012). Certaines études ont constaté un retard de croissance et la mortalité aux concentrations les plus élevées (4464-8929 mg/m^3) (Kruysse, Feron et Til, 1975; Feron, 1979; Feron, Kruysse et Woutersen, 1982).

Un petit nombre d'études animales ont également relevé des changements passagers au niveau des concentrations de neurotransmetteurs et des changements au niveau de la fonction de la membrane neuronale dans le tissu cérébral (Ortiz, Griffiths et Littleton, 1974; Shiohara et al., 1985) ainsi qu'une modification du poids des gonades (Kruysse, Feron et Til, 1975) après une exposition subchronique par inhalation à l'acétaldéhyde. En général, ces effets ont été observés à des niveaux d'exposition plus élevés que ceux induisant des effets sur les voies respiratoires, et la banque de données s'y rapportant est plus limitée que celle traitant des effets sur les voies respiratoires supérieures.

Il a été clairement démontré que l'acétaldéhyde est mutagène et génotoxique pour les mammifères dans les systèmes de test in vitro (examinés dans OMS, 1995; CIRC, 1999; Environnement Canada et Santé Canada, 2000) ainsi que dans une étude in vivo d'exposition par inhalation chez la souris ALDH2$^{-/-}$ (Kunugita et al., 2008). L'acétaldéhyde n'a pas été mutagène dans une étude *in vivo* sur des souris avec un métabolisme de ALDH intact, mais la mutagénicité n'a pas été étudiée de façon approfondie *in vivo*. L'exposition chronique par inhalation a provoqué des effets cancérogènes chez le rat et le hamster à des concentrations induisant des altérations tissulaires dans les voies respiratoires supérieures. Comme pour les effets non néoplasiques, il existait des différences marquées liées à l'espèce au niveau des tissus cibles et de la sensibilité. Chez le rat, l'exposition chronique a provoqué une augmentation concentration-dépendante des adénocarcinomes de l'épithélium olfactif et des carcinomes des cellules squameuses de l'épithélium respiratoire. Les adénocarcinomes étaient plus fréquents que les carcinomes des cellules squameuses et sont survenus au niveau d'exposition le plus faible (1339 mg/m^3) (Woutersen et al., 1986). Chez le hamster, l'exposition chronique à des concentrations d'acétaldéhyde de 4464/2946 mg/m^3 a provoqué une importante augmentation de l'incidence des tumeurs laryngées, alors que l'incidence des tumeurs nasales n'a pas atteint de seuil de signification (Feron, 1979; Feron, Kruysse et Woutersen, 1982).

Sous-populations sensibles

Les études portant sur les expositions de courte durée de volontaires (passées en revue à la section 5.1.1) démontrent que les asthmatiques constituent un sous-groupe sensible à l'acétaldéhyde inhalé. Dans des études menées auprès de volontaires blancs, Prieto et al. (2000, 2002b) ont indiqué que ce sont les personnes souffrant d'asthme, suivies de celles souffrant de rhinite allergique, qui ont présenté la réaction de bronchoconstriction la plus forte, alors qu'aucun effet n'a été observé chez les sujets sains. Une étude menée auprès de volontaires asthmatiques et non asthmatiques d'origine japonaise a également relevé une sensibilité à l'acétaldéhyde inhalé uniquement chez le groupe des asthmatiques (Myou et al., 1993). Il a été suggéré que les risques d'effets respiratoires nocifs après une exposition à l'acétaldéhyde étaient probablement plus élevés

chez les enfants, particulièrement chez ceux souffrant d'asthme, en raison du taux de prévalence de l'asthme qui y est plus élevé que dans d'autres groupes d'âge, de la petite taille de leurs voies respiratoires et de l'exacerbation de l'asthme provoquée par les contaminants atmosphériques toxiques (Delfino et al., 2003; CalEPA, 2008).

Comme mentionné à la section 4.1, le polymorphisme du gène de l'ALDH2 présent au sein de la population humaine modifie considérablement le taux de métabolisme de l'acétaldéhyde, particulièrement après la consommation d'alcool. Le variant non fonctionnel de l'ALDH2 (ALDH2-2) est répandu au sein de 40 à 50 % de la population asiatique, alors que ce pourcentage ne dépasse pas 5 % dans les populations blanche ou noire (Agarwal, 2001; Druesne-Pecollo et al., 2009). Dans une étude menée auprès de personnes asthmatiques d'origine japonaise, Fujimura et al. (1999) n'ont remarqué aucune différence importante au niveau de l'hyperréactivité entre les personnes sensibles à l'alcool et celles qui ne le sont pas après l'inhalation d'un aérosol d'acétaldéhyde. Un modèle PBPK des voies respiratoires supérieures a permis de constater que l'impact du polymorphisme de l'ALDH2 était minime et que l'ALDH2 ne contribuait pas de façon importante au métabolisme de l'acétaldéhyde dans les tissus (Teeguarden et al., 2008). Par contre, des études portant sur des souris $ALDH2^{-/-}$ ont constaté une augmentation de la gravité des effets attribuables au traitement (c.-à-d., gravité des effets toxiques aigus, lésions histologiques et formation d'adduits à l'ADN dans les voies respiratoires supérieures après une exposition par inhalation) chez les souris knock-out par rapport à celles de type sauvage (Isse et al., 2005; Oyama et al., 2007; Oyama et al., 2010). En général, le variant ALDH2-2 pourrait accroître la sensibilité à la toxicité de l'acétaldéhyde après une exposition, bien qu'elle puisse également reposer sur le niveau et la durée de l'exposition.

5.4 Mode d'action de la cancérogenèse

Un examen des effets sur la santé de l'acétaldéhyde inhalé a indiqué que les voies nasales constituaient le tissu le plus sensible. Le CIRC a classé l'acétaldéhyde comme peut-être cancérogène pour l'homme (groupe 2B), des preuves suffisantes de sa cancérogénicité existant chez les animaux de laboratoire, mais pas chez l'homme (CIRC, 1999). Les adénocarcinomes de la cavité nasale de rats mâles (signalés à des concentrations aussi faibles que 1339 mg/m^3) étaient l'effet cancérogène le plus sensible de l'exposition chronique (Woutersen et al., 1986). Les effets non néoplasiques les plus sensibles de l'exposition chronique se produisaient également dans les voies nasales (la dégénérescence de l'épithélium olfactif à 268 mg/m^3) (Dorman et al., 2008). Le développement de tumeurs est probablement lié à la survenue de lésions tissulaires et repose sur la saturation du métabolisme de l'acétaldéhyde, une prolifération cellulaire accrue et une mutation se produisant dans la cavité nasale. Cette section présente les modes d'action plausibles liés aux tumeurs nasales dues à une exposition par inhalation à l'acétaldéhyde. Une analyse systématique du mode d'action, dont les résultats sont résumés ici, a été effectuée à l'intérieur des cadres conceptuels établis par l'International Life Sciences Institute et le Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PISSC, 2007), puis mise à jour récemment (Meek et al., 2014a; Meek et al., 2014b). Les éléments de preuve font apparaître le mode d'action non linéaire de la cancérogenèse de l'acétaldéhyde.

Les similarités entre la cancérogenèse du formaldéhyde et celle de l'acétaldéhyde sont nombreuses, y compris les événements clés du mode d'action. Une évaluation du mode d'action du cancer du nez induit par une exposition de longue durée au formaldéhyde a permis d'établir les

événements clés dont la cytotoxicité prolongée, la formation de liaisons transversales ADN-protéines et la prolifération cellulaire régénérative au site de contact (McGregor et al., 2006). La néoplasie devrait survenir à la suite de changements génétiques accompagnant la cytotoxicité, la métaplasie et l'hyperplasie. La réponse est non linéaire et les événements mécanistes importants de la cancérogénicité se produisent à des concentrations pour lesquelles la capacité de détoxication est saturée. Environnement Canada et Santé Canada (2000) ont également conclu que l'induction de tumeurs nasales devrait être attribuable à la prolifération cellulaire soutenue et à l'interaction avec le matériel génétique, et que les relations concentration-réponse liées au cancer du nez induit par le formaldéhyde et ses paramètres intermédiaires semblent non linéaires. Cette évaluation a également constaté que le formaldéhyde est faiblement génotoxique et mutagène puisque seules de fortes concentrations induisent des mutations in vitro et qu'il existe peu de données probantes en faveur de sa mutagenèse in vivo.

Étant donné que l'acétaldéhyde présente des similitudes avec le formaldéhyde sur le plan de la structure et de la toxicité, il n'est pas déraisonnable de soutenir qu'un mode d'action similaire, sinon identique, intervienne dans la cancérogenèse induite par l'acétaldéhyde au site de contact. Les critères de génotoxicité et de mutagénicité correspondent à un mode d'action cytotoxique (accompagnant la réaction proliférative) plutôt que mutagène (événement clé précoce) de la cancérogenèse. Les éléments de preuve devant soutenir la plausibilité de ces événements clés au regard de la cancérogenèse de l'acétaldéhyde sont résumés ci-dessous.

5.4.1 Événement précurseur : Saturation de la capacité métabolique pour la détoxication de l'acétaldéhyde

Un précurseur connu de la cytotoxicité du formaldéhyde est la saturation du métabolisme qui provoque une augmentation de la concentration de formaldéhyde dans le tissu nasal (McGregor et al., 2006). Il semblerait que les effets toxiques de l'acétaldéhyde proviennent également en partie du dépassement de la capacité de détoxication de l'acétaldéhyde au site d'exposition (abordé à la section 4.1). Il a été démontré que l'absorption d'acétaldéhyde, mesurée sous forme d'efficacité de déposition au niveau des voies respiratoires supérieures, est inversement proportionnelle à la concentration d'acétaldéhyde et liée à l'activité de l'ALDH. Morris (1997) a constaté que les concentrations élevées d'acétaldéhyde (> 100 ppm [183 mg/m^3]) donnaient lieu à une baisse de son absorption et à un dépassement de la capacité métabolique de l'ALDH. Une saturation de la voie métabolique de l'ALDH a également été démontrée par Stanek et Morris (1999) qui ont constaté une baisse du taux d'absorption de l'acétaldéhyde chez le rat aux concentrations élevées (> 300 ppm [536 mg/m^3]), un effet bloqué par l'exposition au cyanamide, un inhibiteur de l'ALDH. Il a aussi été démontré que la toxicité de l'acétaldéhyde est liée à l'activité de l'ALDH. Des études ont signalé une aggravation des effets toxiques de l'acétaldéhyde chez les souris ALDH2$^{-/-}$ et non chez celles de type sauvage (Isse et al., 2005; Oyama et al., 2007; Oyama et al., 2010), confirmant que la saturation de la capacité de détoxication est un précurseur de la toxicité. Bien qu'un modèle PBPK (Teeguarden et al., 2008) ait prédit que les doses d'acétaldéhyde dans le tissu nasal augmentent de façon linéaire avec les concentrations atmosphériques s'appliquant aux études chez le rat (inférieures à 5000 ppm ou 8929 mg/m^3), des augmentations non linéaires des concentrations de protons (H^+) ont été observées dans le tissu nasal; une acidification accrue du tissu nasal pourrait également être associée à la cytotoxicité.

5.4.2 Événements clés n^{os} 1 et 2 : Cytotoxicité et prolifération cellulaire accrue qui en découle dans les tissus olfactif et épithélial

Comme précisé ci-dessous, la génotoxicité de l'acétaldéhyde, comme celle du formaldéhyde, est liée à l'induction de dommages à l'ADN lors de la division cellulaire. Sa cancérogénicité dépendrait de l'induction de la cytotoxicité qui entraîne un renouvellement cellulaire accru en raison des phases de dégradations et de réparations cellulaires. La prolifération cellulaire accrue ne permet plus de réparation efficace de l'ADN, ce qui fait accroître la probabilité que les dommages à l'ADN favorisent le passage des cellules prénéoplasiques vers le cancer.

La cytotoxicité (mesurée sous forme de dégénérescence du tissu nasal), accompagnée de tendances liées à la concentration et à la durée, a été observée chez le rat, qu'il s'agisse d'études particulières ou encore de données provenant de l'ensemble des études. À la DMENO de 150 ppm (268 mg/m^3) chez le rat, une étude d'une durée maximale de 90 jours a constaté une dégénérescence du tissu olfactif (Dorman et al., 2008). Cet effet a été observé aux concentrations les plus élevées dans l'étude de Dorman (2008) ainsi que dans la plupart des autres études (Appelman, Woutersen et Feron, 1982; Woutersen et al., 1984; Appelman et al., 1986; Woutersen et Feron, 1987; Cassee et al., 1996) ne durant pas plus de trois jours. La dégénérescence de l'épithélium respiratoire – l'activité de l'ALDH y est plus importante – (Bogdanffy, Randall et Morgan, 1986) n'est survenue qu'aux concentrations supérieures ou égales à 1000 ppm (1786 mg/m^3) (Appelman, Woutersen et Feron, 1982; Woutersen et al., 1984; Dorman et al., 2008).

Une prolifération cellulaire accrue a été observée dans le tissu nasal du rat sous forme d'hyperplasie ou lors de la mesure du pourcentage de cellules en phase S ou de la fraction de cellules en phase S. La DMENO associée à l'effet sur le tissu olfactif chez le rat était de 243 ppm (434 mg/m^3) après une exposition de cinq semaines (Saldiva et al., 1985); cet effet a également été observé dans d'autres études à des concentrations plus élevées (Appelman, Woutersen et Feron, 1982; Woutersen et al., 1984; Woutersen et al., 1986; Woutersen et Feron, 1987; Dorman et al., 2008). Il n'est survenu qu'à des concentrations supérieures ou égales à 500 ppm (893 mg/m^3) dans le tissu respiratoire (Appelman, Woutersen et Feron, 1982; Woutersen et al., 1986; Woutersen et Feron, 1987; Dorman et al., 2008). Une prolifération cellulaire accrue a également été observée dans une autre étude après l'administration d'acétaldéhyde dans l'eau potable. L'exposition par voie orale de rats Wistar à une concentration unique d'acétaldéhyde dans l'eau potable (120 mmol [324 mg/kg p.c./j]) a entraîné une prolifération cellulaire au niveau de la langue, de l'épiglotte et du préestomac (Homann et al., 1997).

5.4.3 Événements clés n^{os} 3 et 4 : Formation d'adduits à l'ADN et de liaisons transversales ADN-protéines, et mutations dans les tissus olfactif et épithélial

Il a été démontré que l'acétaldéhyde provoque des dommages à l'ADN sous forme d'adduits à l'ADN, de liaisons transversales ADN-ADN et ADN-protéines et d'adduits plus complexes (examinés dans Albertini, 2013), qui peuvent induire des mutations dans certaines conditions. Les liaisons transversales ADN-ADN et ADN-protéines peuvent également interrompre la réplication, la réparation, la recombinaison ou la transcription de l'ADN ainsi que le remodelage de la chromatine. Il a également été démontré que l'acétaldéhyde est une génotoxine à action indirecte, étant en mesure d'induire des dommages oxydatifs entraînant la formation d'adduits 8-oxo-dG in vitro et in vivo, un biomarqueur des dommages oxydatifs de l'ADN (Ogawa et al., 2006). Aux

concentrations élevées, des résultats mutagènes positifs ont été obtenus dans des études in vitro portant sur des cellules de mammifères, alors que des tumeurs associées à des dommages tissulaires se sont développées chez le rongeur au site de contact (Albertini, 2013).

5.4.3.1 Adduits à l'ADN

La nature électrophile du carbone carbonylique de l'acétaldéhyde entraîne des réactions avec l'ADN donnant lieu à la formation d'adduits à l'ADN. Les réactions principales font d'abord intervenir la désoxyguanosine (dG), puis la désoxyadénosine et la désoxycytosine. L'adduit à l'ADN spécifique de l'acétaldéhyde le plus abondant et le mieux étudié est la N^2-éthylidène-dG, qui peut être stabilisée par réduction en N^2-éthyl-dG (Balbo et Brooks, 2015), suivie de la N^2-propano-désoxyguanosine (PdG) (Garcia et al., 2009; Albertini, 2013). La PdG peut exister sous deux formes, soit à cycle ouvert ou fermé. C'est sa forme à cycle ouvert qui permet la formation de liaisons transversales ADN-ADN et ADN-protéines (Brooks et Theruvathu, 2005) (Figure 3B). Ces adduits de PdG ont un pouvoir mutagène bien connu s'ils ne sont pas réparés (Albertini, 2013), alors que l'instabilité de la N^2-éthylidène-dG ne permet pas d'analyser directement ses propriétés biologiques.

Une formation accrue d'adduits à l'ADN de N^2-éthylidène-dG (mesurée sous sa forme réduite de N^2-éthyl-dG) a été signalée dans les tissus nasal, pulmonaire et dorsal de souris mâles de type sauvage et $ALDH2^{-/-}$ (n = 7–10/groupe) exposées de façon continue à des concentrations d'acétaldéhyde de 125 et 500 ppm (223 et 893 mg/m^3) durant 14 jours (Oyama et al., 2010). Pour ces deux souches de souris, le taux d'adduits à l'ADN le plus élevé a été relevé dans l'épithélium nasal. Toutefois, le nombre d'adduits était plus important chez la souris $ALDH2^{-/-}$, ce qui indique une sensibilité accrue à la formation d'adduits en présence d'une déficience de l'ALDH2.

Des adduits d'origine exogène et endogène à l'ADN de N^2-éthyl-dG ont été observés dans des cellules lymphoblastoïdes humaines TK6 après une exposition à de l'acétaldéhyde marqué par isotope (^{13}C) (Moeller et al., 2013). Alors que les taux d'adduits d'origine endogène étaient relativement constants pour toutes les concentrations, une augmentation concentration-dépendante des adduits d'origine exogène a été observée, mettant en évidence deux régions linéaires distinctes. La formation d'adduits d'origine exogène était plus lente lorsque les concentrations étaient inférieures à 50 µmol que lorsqu'elles se situaient entre 250 et 2000 µmol. De plus, un seuil reposant sur la somme des adduits d'origine endogène et exogène a pu être clairement identifié pour la formation de N^2-éthyl-dG (à 50 µmol). L'analyse de la courbe concentration-réponse a permis de mettre en évidence deux régions bien distinctes, un taux de formation d'adduits plus élevé ayant été observé aux concentrations fortes. Cette même étude a également constaté une augmentation concentration-dépendante du nombre de micronoyaux, un seuil d'effet ayant été clairement défini à 2000 µmol.

Des études portant sur les effets de l'alcool sur les adduits à l'ADN attestent également de la capacité de l'acétaldéhyde d'endommager l'ADN (examinées dans Albertini, 2013).

5.4.3.2 Liaisons transversales ADN-protéines et ADN-ADN

L'acétaldéhyde induit des liaisons transversales in vitro ADN-protéines (examinées dans Brooks et Theruvathu, 2005). Quelques études ont également signalé la formation de liaisons transversales

ADN-protéines après une exposition par inhalation à l'acétaldéhyde, alors que d'autres n'ont pu démontrer cet effet.

La plus faible concentration à laquelle des liaisons transversales ADN-protéines ont été mesurées dans la muqueuse nasale du rat (l'épithélium olfactif et respiratoire) était de 1000 ppm (1786 mg/m^3); toutefois, ces résultats variaient d'une étude à l'autre. Lam et al. (1986) ont signalé une réduction de l'extractibilité de l'ADN des protéines insolubles (une mesure indirecte de la formation de liaisons transversales ADN-protéines) après une exposition de cinq jours à des concentrations d'acétaldéhyde de 1000 et 3000 ppm (1786 et 5358 mg/m^3) dans les deux tissus et d'une seule journée dans l'épithélium respiratoire (mais pas à la concentration de 100 ou 300 ppm [179 ou 536 mg/m^3] quelle que soit la durée). Par contre, Dorman et al. (2008) n'ont signalé aucune augmentation des liaisons transversales ADN-protéines dans l'épithélium olfactif ou respiratoire de rats exposés à des concentrations d'acétaldéhyde de 150, 500 ou 1500 ppm (268, 893 ou 2679 mg/m^3) durant 4 à 65 jours. D'ailleurs, Stanek et Morris (1999) n'ont détecté aucune augmentation des liaisons transversales ADN-protéines dans la muqueuse respiratoire de rats mâles F344 rats exposés à une concentration d'acétaldéhyde de 2679 mg/m^3 pendant six heures. Il convient toutefois de noter que la méthode employée dans ces deux dernières études diffère de celle dont s'est servie Lam et al (1986) pour détecter les liaisons transversales ADN-protéines, ce qui pourrait expliquer les résultats contrastés obtenus. Stanek et Morris (1999) ainsi que Dorman et al. (2008) ont eu recours à une méthode basée sur la liaison chimique entre le dodécyl sulfate de sodium et le chlorure de potassium, alors que Lam et al. (1986) ont extrait l'ADN à l'aide d'un mélange phénol-chloroforme et d'une analyse de la proportion d'ADN de la couche interfaciale.

Il a été démontré que l'acétaldéhyde induit des liaisons transversales ADN-ADN in vitro dans les lymphocytes du sang périphérique de l'homme (Lambert et al., 1985). Il a également été démontré que la réduction de la fragmentation de l'ADN au cours du test des comètes était plus importante lorsque les lymphocytes, les cellules de la muqueuse gastrique ou celles de la muqueuse du côlon humains étaient exposés à l'acétaldéhyde plutôt qu'à l'éthanol en raison de l'induction de liaisons transversales ADN-ADN (Blasiak et al., 2000).

Garcia et al. (2009) ont comparé la formation relative de liaisons transversales ADN-protéines dans les cellules ovariennes de hamsters chinois après une exposition à l'acétaldéhyde, au formaldéhyde et à la mitomycine C (MMC) à l'aide d'un test des comètes modifié qui utilise la protéinase K pour distinguer les liaisons transversales ADN-ADN de celles ADN-protéines. Les auteurs ont constaté, comme pour le formaldéhyde, une augmentation concentration-dépendante des liaisons transversales ADN-protéines induites par l'acétaldéhyde, ce qui confirme que l'acétaldéhyde induit principalement des liaisons transversales ADN-protéines plutôt qu'ADN-ADN comme c'est le cas pour la MMC.

Comme aucune étude ne s'est penchée sur le pouvoir mutagène de l'acétaldéhyde dans le tissu nasal du rat après une exposition in vivo, cet événement clé ne peut être comparé quantitativement à d'autres événements clés se produisant dans ce même tissu. Toutefois, la survenue de mutations chez le rat est probable. Dans une étude chez la souris, la présence de mutagénicité a été démontrée chez les souris ALDH2$^{-/-}$ et non chez celles de type sauvage exposées à des vapeurs d'acétaldéhyde (Kunugita et al., 2008), confirmant ainsi que la saturation de la capacité métabolique pour la détoxication de l'acétaldéhyde constitue une première étape clé du processus tumorigène.

5.4.4 Événement clé n° 5 : Développement de tumeurs dans les tissus olfactif et respiratoire de la cavité nasale

Les études de cancérogénicité chez le rat (Woutersen et al., 1984; Woutersen et al., 1986; Woutersen and Feron, 1987) et le hamster (Feron, Kruysse et Woutersen, 1982) ont constaté des lésions au niveau des voies respiratoires et le développement de tumeurs. Les rapports de Woutersen et al. (1984, 1986, 1987) ont indiqué une réponse concentration-dépendante pour toutes les concentrations d'acétaldéhyde évaluées en ce qui a trait à la dégénérescence cellulaire et le développement de tumeurs. L'évaluation intermédiaire de rats a signalé le développement de tumeurs après une exposition de douze mois (premier point dans le temps examiné). Les observations simultanées de lésions tissulaires et de tumeurs ne permettent pas d'établir l'existence d'un décalage dans le temps (c.-à-d., les lésions tissulaires sont un préalable au développement de tumeurs). Dans une étude d'exposition chronique menée chez le hamster, Feron (1979) a signalé la présence de lésions dans les voies respiratoires en l'absence de tumeurs. Dans une étude ultérieure, Feron et al. (1982) ont constaté l'apparition de lésions et de tumeurs aux concentrations élevées. Les voies respiratoires étaient le principal site de réaction pour toutes les espèces d'animaux de laboratoire testées.

La présence d'effets cancérogènes spécifiques au site appuie l'existence d'un mode d'action cancérogène non linéaire. Une différence interspécifique a été observée, la majorité des tumeurs ayant été signalées dans le tissu nasal chez le rat et dans le larynx chez le hamster. Ceci pourrait être attribuable à des différences au niveau du métabolisme des types de tissus, à la susceptibilité différentielle ou encore à des différences anatomiques ou respiratoires. Il a été globalement démontré que l'acétaldéhyde pouvait agir par un mécanisme cytotoxique, et que la mutagénicité et le développement de tumeurs accompagnent la saturation de la capacité métabolique et les lésions tissulaires et la prolifération cellulaire qui en découlent.

5.4.5 Concordance entre la concentration et la réponse et association temporelle

Une relation concentration-réponse liée à la dégénérescence de l'épithélium des voies respiratoires a pu être établie dans les études chez le rat, la souris et le hamster (Kruysse, Feron et Til, 1975; Feron, 1979; Appelman, Woutersen et Feron, 1982; Feron, Kruysse et Woutersen, 1982; Woutersen et al., 1984; Appelman et al., 1986; Woutersen et al., 1986; Woutersen et Feron, 1987; Cassee et al., 1996; Oyama et al., 2007; Dorman et al., 2008) pour les concentrations d'acétaldéhyde donnant lieu à un dépassement de la capacité métabolique de l'ALDH (Morris, 1997; Stanek et Morris, 1999). La prolifération cellulaire est généralement survenue à des concentrations supérieures à celles provoquant une cytotoxicité, et ces deux événements clés sont survenus à des concentrations inférieures aux DMENO liées aux tumeurs. Comme prévu, les événements clés antérieurs sont également survenus plus rapidement que les événements clés ultérieurs. La formation de liaisons transversales ADN-protéines dans le tissu nasal n'a pas été régulièrement signalée dans la littérature et n'est survenue qu'à des concentrations supérieures à celles provoquant des tumeurs. Lam et al. (1986) et Oyama et al. (2010) ont signalé la formation de liaisons transversales dans le tissu nasal après des périodes d'exposition allant de quelques heures à 14 jours, alors qu'aucune liaison transversale n'a été détectée par Stanek et Morris (1999) après une période d'exposition de 6 heures et par Dorman et al. (2008) après 13 semaines. Cette contradiction pourrait toutefois être attribuable à des différences méthodologiques entre les études. De plus, la prolifération cellulaire régénérative pourrait provoquer la propagation d'autres types de

dommages à l'ADN, soit des mutations induites par l'acétaldéhyde ou spontanées; si tel est le cas, l'apparition de mutations dues à des liaisons transversales ADN-protéines pourrait ne plus constituer une étape nécessaire au développement de tumeurs. Dans une étude in vitro chez le rongeur, la mutagénicité a été mise en évidence chez les souris ALDH2$^{-/-}$ et non chez celles de type sauvage exposées à des vapeurs d'acétaldéhyde (Kunugita et al., 2008), confirmant ainsi que la saturation de la capacité métabolique pour la détoxication de l'acétaldéhyde constitue une première étape clé du processus tumorigène.

L'observation des effets survenant dans les différents tissus corrobore également la concordance entre la concentration et la réponse. Chez le rat, l'activité de l'ALDH est considérablement plus élevée dans les cellules épithéliales de la muqueuse respiratoire que dans celles de la muqueuse olfactive où elle y est faible ou inexistante (Bogdanffy, Randall et Morgan, 1986). Pour la plupart des événements clés, les DMENO surviennent à des concentrations plus faibles dans le tissu olfactif que dans le tissu respiratoire puisque l'activité de l'ALDH est plus élevée dans le tissu respiratoire. Par contre, la formation de liaisons transversales ADN-protéines a été signalée aux mêmes concentrations dans ces deux tissus, en plus de survenir plus tôt dans le tissu respiratoire. Toutefois, comme mentionné précédemment, la pertinence de la formation de liaisons transversales ADN-protéines sur le plan de la tumorigénicité n'est pas établie; des études examinant la capacité de l'acétaldéhyde à multiplier les mutations spontanées devraient également être prises en compte. L'effet de l'acétaldéhyde sur le tissu gastro-intestinal après une exposition par voie orale appuie dans une certaine mesure l'hypothèse de la sensibilité des tissus au site de contact initial. Une prolifération cellulaire accrue a été observée dans le tissu du tractus gastro-intestinal supérieur du rat (Homann et al., 1997), et l'acétaldéhyde est soupçonné de favoriser la formation de tumeurs induites par la consommation d'alcool dans le tractus gastro-intestinal (Seitz et Homann, 2007; Seitz et Meier, 2007).

5.4.6 Pertinence pour l'homme

Seules deux études épidémiologiques sur l'exposition par inhalation à des polluants atmosphériques (dont l'acétaldéhyde) ou à un mélange d'aldéhydes ont été relevées (CIRC, 1999; Flamant-Hulin et al., 2010). Néanmoins, compte tenu des données liées à chacun des événements clés (voir ci-dessous), il est probable que le mode d'action cancérogène ait une pertinence pour l'homme.

Précurseur : Il est raisonnable de supposer que la saturation du métabolisme de l'acétaldéhyde par l'ALDH puisse s'appliquer à l'homme, l'ALDH étant exprimé dans les tissus du rongeur et ceux de l'homme. Les activités de l'ALDH du rat et de l'homme (c.-à-d., les valeurs de la K_m) sont également équivalentes (Bogdanffy et al., 1998).

Événements clés nos 1 et 2 : Il est raisonnable de supposer que la cytotoxicité et la prolifération cellulaire accrue puissent s'appliquer à l'homme, les lésions cellulaires et la prolifération régénérative induites par une agression toxique survenant chez le rongeur ne devant pas différer, du moins de façon quantitative, de celles de l'homme. De plus, la contribution de l'acidification des tissus à la cytotoxicité devrait être la même chez le rat et l'homme.

Événements clés nos 3 et 4 : Il est raisonnable de supposer que les mutations découlant des interactions avec l'ADN puissent s'appliquer à l'homme. Il a été démontré que l'acétaldéhyde

induit des lésions génétiques (micronoyaux et échange de chromatides sœurs) dans les lymphocytes humains in vitro ainsi que des adduits à l'ADN et des liaisons transversales ADN-ADN dans les cellules humaines in vitro. Il est raisonnable de supposer que ces effets surviendront également in vivo.

Événement clé no 5 : Le développement de tumeurs au niveau de l'appareil respiratoire découlant de la cytotoxicité et de la prolifération régénérative est considéré comme plausible chez l'homme. Différents cancers chez l'homme découlent d'une prolifération cellulaire régénérative soutenue, y compris ceux se développant dans le tissu pulmonaire (Grasso, Sharratt et Cohen, 1991). De plus, les adénocarcinomes et les carcinomes des cellules squameuses – les tumeurs nasales observées dans les études chez le rat – sont des tumeurs pouvant se développer dans les voies respiratoires supérieures de l'homme (Woutersen, Kuper et Slootweg, 2010). Il existe aussi suffisamment de preuves pour conclure que les tumeurs naso-sinusales survenant chez l'homme peuvent être induites par de fortes concentrations de formaldéhyde pour lequel il existe de solides données probantes appuyant le mode d'action cytotoxique (McGregor et al., 2006).

Comme les activités de l'ALDH du rat et de l'homme sont similaires (Bogdanffy et al., 1998; Teeguarden et al., 2008), le mode d'action est également considéré comme pertinent pour l'homme sur le plan quantitatif.

5.4.7 Confiance dans le mode d'action proposé

Selon les considérations présentées ci-dessus, le mode d'action cancérogène proposé pour l'homme est tout à fait pertinent. Les données probantes font ressortir un mode d'action cancérogène plutôt que mutagène direct. Bien que les données indiquent que l'exposition à l'acétaldéhyde n'entraîne pas la formation de liaisons transversales ADN-protéines dans le tissu nasal du rat, les observations quantitatives n'indiquent pas non plus que cet événement précède la réplication cellulaire. Comme mentionné au cours de l'analyse du mode d'action cytotoxique, la prolifération cellulaire a été observée à des concentrations aussi faibles que 243 ppm (434 mg/m^3), alors qu'aucune formation de liaisons transversales ADN-protéines ne s'est pas produite à la concentration de 300 ppm (536 mg/m^3). Toutefois, le fait que les liaisons transversales ADN-protéines n'ont pu être mesurées que dans une seule étude constitue une lacune dans l'ensemble des données.

La génotoxicité indirecte due aux dommages oxydatifs de l'ADN est un autre mode d'action pouvant se rapportant aux effets tumorigènes de l'acétaldéhyde. Il n'existe pas suffisamment de données pour établir si les dommages oxydatifs de l'ADN constituent un événement clé précoce dans le développement des tumeurs chez le rat. Des dommages oxydatifs de l'ADN semblent exister chez la souris. Ogawa et al. (2006) ont relevé des concentrations urinaires plus élevées de 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine (8-OHdG), un biomarqueur des dommages oxydatifs de l'ADN, après une exposition continue de 6 et 12 jours à une concentrations d'acétaldéhyde de 500 ppm (893 mg/m^3). Toutefois, l'absence de données sur les tumeurs chez la souris ne permet pas d'évaluer la pertinence de cet effet dans la tumorigenèse induite par l'acétaldéhyde. Un mode d'action faisant intervenir les dommages oxydatifs pourrait ne pas être complètement distinct d'un mode d'action cytotoxique, les dommages oxydatifs de l'ADN pouvant également participer à la réponse cytotoxique. D'autres travaux de recherche devront être menés pour déterminer si les dommages oxydatifs de l'ADN font partie du mode d'action de l'acétaldéhyde.

Comme mentionné ci-dessous, l'évaluation précédente du gouvernement du Canada sur l'acétaldéhyde (Environnement Canada et Santé Canada, 2000) s'est servie d'un modèle linéaire multi-étapes avec ajustement pour l'exposition continue pour établir une valeur de 17,2 $\mu g/m^3$ pour un niveau de risque de cancer de 10^{-5}. Il a été reconnu que le mode d'action cancérogène de l'acétaldéhyde était la source d'incertitude la plus importante, bien qu'il ait été jugé que la cytotoxicité et la génotoxicité de l'acétaldéhyde jouaient un rôle important dans la cancérogénicité de ce composé (Environnement Canada et Santé Canada, 2000). En général, les études détaillées portant sur l'acétaldéhyde publiées avant celle du gouvernement du Canada ont utilisé des modèles linéaires multi-étapes pour quantifier le risque de cancer, à l'exception de celle de l'OMS (1995) qui a fixé des concentrations tolérables liées à la cancérogenèse de l'acétaldéhyde à l'aide d'approches linéaires et non linéaires. La littérature plus récente – comme les données sur les souris knock-out pour l'ALDH à l'appui du rôle crucial que jouent la saturation de l'ALDH2 et la cytotoxicité dans la cancérogenèse au site de contact, et des études clés de génotoxicité et de mutagénicité – vient renforcer la thèse du mode d'action cancérogène non linéaire plutôt que linéaire de l'acétaldéhyde comme cela avait été envisagé auparavant.

En plus du mode d'action du formaldéhyde déjà examiné, celui de l'acétate de vinyle vient à son tour confirmer le mode d'action de la cancérogenèse de l'acétaldéhyde au site de contact (Environnement Canada et Santé Canada, 2008). Le CIRC (1995) a classé l'acétate de vinyle comme cancérogène du groupe 2B (peut-être cancérogène pour l'homme). Ce classement est fondé sur des indications suffisantes de cancérogénicité de l'acétaldéhyde chez les animaux de laboratoire, la transformation rapide de l'acétate de vinyle en acétaldéhyde dans le sang humain et les tissus animaux, la mise en évidence de la génotoxicité in vivo et in vitro et la formation de tumeurs nasales chez le rat induites par l'acétaldéhyde et l'acétate de vinyle. En examinant le mode d'action cancérogène de l'acétate de vinyle dans leur rapport d'évaluation des risques, Environnement Canada et Santé Canada (2008) ont proposé l'existence d'un seuil pour la cancérogénicité de l'acétate de vinyle. Le mode d'action de l'acétate de vinyle nécessite un événement cytotoxique initial, suivi d'une prolifération cellulaire et de génotoxicité simultanées induites par l'acétaldéhyde (plus particulièrement des liaisons transversales ADN-protéines).

Il existe une certaine incertitude entourant la forme de la courbe concentration-réponse, particulièrement aux concentrations plus faibles (soit celles en dessous desquelles des effets cytotoxiques ont été observés). D'autres données sur les effets survenant à de faibles concentrations (p. ex., des données sur la capacité métabolique ou la saturation de l'ADLH à de faibles concentrations) permettraient de réduire cette incertitude sans toutefois modifier le mode d'action général.

6.0 ÉTABLISSEMENT DES CONCENTRATIONS DE RÉFÉRENCE POUR LES EXPOSITIONS DE COURTE ET DE LONGUE DURÉES

6.1 Concentration de référence pour l'exposition de courte durée

Pour l'exposition de courte durée à l'acétaldéhyde, plusieurs études examinant la réaction de bronchoconstriction chez des volontaires ont été recensées dans la littérature (voir la section 5.1.1.1), les niveaux d'exposition à un aérosol d'acétaldéhyde se situant entre 0,04 et 80 mg/mL (1,12-2240 mg/m^3). Dans ces études, ce sont les sujets asthmatiques qui étaient les plus sensibles à l'acétaldéhyde, les valeurs de la PC_{20} étant les plus basses. Parmi les études d'exposition aiguë menées auprès de volontaires, c'est celle de Prieto et al. (2000) qui a été retenue comme étude clé, ayant le plus large échantillon de sujets asthmatiques (61 sujets vs 9 à 16 sujets pour les autres études de courte durée). Un échantillon de plus grande taille devrait permettre d'établir une valeur centrale, étant donné l'importante variabilité interindividuelle existant dans les études. D'ailleurs, il a été démontré que le modèle de nébuliseur utilisé dans les études de Fujimura et al. (1997, 1999) et de Myou et al. (1994b, 1994c, 1995) manquait d'uniformité au niveau de l'aérosol et des doses administrés, ce qui pourrait influer sur la précision des mesures obtenues dans ces études (Hollie et al., 1991).

La moyenne géométrique de la PC_{20} établie à partir de l'étude de Prieto et al. (2000) était de 17,55 mg d'acétaldéhyde/mL chez les sujets asthmatiques après une exposition de deux minutes. L'intervalle de confiance à 95 % de la moyenne géométrique se situait entre 4,72 et 38,3 mg/mL (CalEPA, 2008). Cette valeur correspond à une concentration d'acétaldéhyde dans l'air de 527 mg/m^3 (IC à 95 % : 142-1149 mg/m^3). La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de 142 mg/m^3 a été choisie comme point de départ, valeur à laquelle des facteurs d'incertitude (FI) de 10 pour prendre en compte l'utilisation d'une DMENO et de 10 pour tenir compte de la sensibilité accrue au sein de la population humaine (les personnes souffrant d'asthme grave, les enfants et les polymorphismes de l'ALDH, p. ex.) ont été appliqués. L'étude de Ritter et al. (2007) explique en détail le choix des FI permettant d'établir les concentrations de référence (CRf) pour les expositions de courte et de longue durées. La CRf pour l'exposition de courte durée est donc de 1420 µg/m^3.

Silverman et al. (1946) ont signalé la présence d'une irritation sensorielle chez certains participants à l'étude à la concentration de 25 ppm (45 mg/m^3), alors que Myou et al. (1994c) ont indiqué que l'acétaldéhyde (22 mg/m^3) a potentialisé la réaction de bronchoconstriction induite par la métacholine. L'étude de Silverman et al. (1946) n'a pas servi à établir la CRf pour l'exposition de courte durée en raison de la petite taille de son échantillon, des mesures non quantitatives de l'irritation et de problèmes avec la procédure expérimentale. La CRf pour l'exposition de courte durée de 1420 µg/m^3 devrait également protéger de ces effets.

6.2 Concentration de référence pour l'exposition de longue durée

Les études d'inhalation menées sur des animaux de laboratoire ont démontré la présence d'effets néoplasiques avec les expositions de plus longue durée; toutefois, ces effets sont étroitement liés aux effets non néoplasiques. Le concept voulant que l'acétaldéhyde exerce son effet cancérogène par le biais d'un mode d'action non linéaire repose sur de solides données probantes (examiné à la section 5.4).

L'effet néoplasique le plus sensible de l'exposition chronique était l'adénocarcinome de la cavité nasale chez le rat mâle. L'effet non néoplasique le plus sensible était la dégénérescence de l'épithélium olfactif chez le rat. Comme les modes d'action relatifs aux effets néoplasiques et non néoplasiques de l'acétaldéhyde sont liés, l'établissement d'une CRf pour les effets néoplasiques de

l'acétaldéhyde repose sur la prise en compte des effets non néoplasiques qui sont des précurseurs de la réaction cancérogène. L'étude de Dorman et al. (2008) dans laquelle des rats ont été exposés pendant une plus longue période (13semaines) à de plus faibles concentrations d'acétaldéhyde (0, 89, 268, 893 ou 2679 mg/m^3) que dans les études antérieures (Appelman, Woutersen et Feron, 1982; Appelman et al., 1986) a été retenue pour déterminer un point de départ. Elle a permis de retenir une DSENO de 89 mg/m^3 basée sur la dégénérescence de l'épithélium olfactif. Grâce au modèle PBPK développé pour l'inhalation de l'acétaldéhyde (voir la section 4.2), la CEH est fixée à 120 mg/m^3. Un ajustement temporel est appliqué à cette valeur pour passer de l'exposition de 6 heures par jour, 5 jours par semaine de l'étude animale à une exposition continue (24 h/j x7 j/semaine), de sorte que la CEH ajustée s'établit à 21 mg/m^3. Des FI de 2,5 pour prendre en compte les différences toxicodynamiques entre l'animal et l'homme et de 10 pour tenir compte de la sensibilité accrue au sein de la population humaine sont également appliqués. Un FI de 3 est aussi utilisé pour tenir compte de l'incertitude entourant la forme de la courbe concentration-réponse aux faibles doses (c.-à-d., à celles n'induisant que des effets non néoplasiques) (Ritter et al., 2007). Le FI global est donc de 75. La CRf pour l'exposition de longue durée est alors égale à 280 µg/m^3.

6.3 Comparaison entre l'exposition dans les habitations canadiennes et la concentration de référence, et établissement des LDQAIR

Santé Canda a mené plusieurs études d'exposition dans de nombreuses villes canadiennes au cours des dix dernières années. Ce sont là les plus récentes données représentatives permettant de quantifier les niveaux d'exposition de longue durée dans les habitations canadiennes (voir la section 3.0).

Les CRf de courte et de longue durées reposent sur la caractérisation de la relation concentration-réponse et l'application de FI pour tenir compte de certaines variabilités et de données manquantes. Bien que le contexte d'application des CRf, la faisabilité technique et la possibilité de mettre en œuvre des mesures d'atténuation du risque n'entrent pas dans la détermination des CRf, ils sont pris en compte lors de l'établissement des LDQAIR pour les expositions de courte et de longue durées.

Pour établir les limites d'exposition recommandées par les LDQAIR, les CRf pour les expositions de courte et de longue durées sont d'abord comparées aux données d'exposition disponibles relatives aux habitations canadiennes, puis évaluées en fonction de leur faisabilité par la mise en œuvre de mesures de contrôle des sources intérieures. Si la CRf peut être atteinte, la LDQAIR sera alors égale à la CRf. Sinon, une concentration plus élevée pourra être choisie en fonction des données actuelles, tout en gardant à l'esprit que la limite d'exposition doit protéger la santé.

Les critères de la présente évaluation servant à établir les LDQAIR pour les expositions de courte et de longue durées à l'acétaldéhyde sont les suivants :

- une valeur généralement réalisable dans les habitations canadiennes en l'absence d'une importante source d'acétaldéhyde dans l'air intérieur;
- une valeur qui n'est pas associée à des effets considérables sur la santé, étant donné les niveaux d'exposition établis et les données probantes disponibles.

6.3.1 Concentration de référence et LDQAIR pour l'exposition de courte durée

La base de données documentaire a fourni des données sur les effets chez l'homme permettant d'établir une CRf pour l'exposition de courte durée à l'acétaldéhyde de 1420 µg/m^3. La plage des concentrations médianes de l'acétaldéhyde mesurées au cours d'une période de 24 heures dans les habitations canadiennes dans le cadre des études de la qualité de l'air intérieur résidentiel de Santé Canada variait entre 10,5 et 48,7 µg/m^3, la valeur du 95^e centile se situant entre 35,6 et 149,5 µg/m^3 (voir le Tableau 2). Les échantillons de mesures de l'acétaldéhyde relevées sur une période de 24 heures dans le cadre de ces études ne représentent pas une exposition aiguë ou maximale. Toutefois, des pointes d'acétaldéhyde surviennent généralement lors de l'utilisation de cheminées, de poêles à bois ou de certains biens de consommation, ou encore lors de la consommation de tabac, de la cuisson d'aliments ou de travaux de rénovation. Selon les données d'échantillonnage recueillies au cours d'une période de 24 heures et les sources présumées, la CRf pour une exposition de courte durée devrait être réalisable dans les habitations canadiennes. La LDQAIR proposée pour l'exposition de courte durée à l'acétaldéhyde est donc de 1420 µg/m^3.

6.3.2 Concentration de référence et LDQAIR pour l'exposition de longue durée

La base de données documentaire a permis d'établir une CRf pour l'exposition chronique de 280 µg/m^3, l'effet critique étant la dégénérescence de l'épithélium olfactif. Cette CRf est considérée comme offrant une protection contre les effets néoplasiques et non néoplasiques. Les études de la qualité de l'air intérieur résidentiel de Santé Canada fournissent la meilleure mesure de l'exposition chronique dans les habitations canadiennes. La plage des concentrations médianes de l'acétaldéhyde mesurées au cours d'une période de 24 heures dans les habitations canadiennes variait entre 10,5 et 48,7 µg/m^3, la valeur du 95^e centile se situant entre 35,6 et 149,5 µg/m^3 (voir le Tableau 2). Ceci indique que la concentration d'acétaldéhyde présente dans les habitations canadiennes ne dépasserait pas la CRf de 280 µg/m^3. La LDQAIR proposée pour l'exposition de longue durée à l'acétaldéhyde est donc de 280 µg/m^3.

6.4 Incertitudes et futurs travaux de recherche

La base de données documentaire traitant des effets sur la santé humaine porte plus particulièrement sur les expositions de courte durée à l'acétaldéhyde, les données relatives aux expositions de plus longue durée chez l'homme étant limitées. De plus, il existe certaines données sur les effets sur la santé de l'exposition aiguë au sein de populations sensibles telles que celles souffrant d'asthme ou présentant le polymorphisme de l'ALDH2. Toutefois, l'importance et la survenue de cette sensibilité accrue ne sont pas encore bien comprises et n'ont pas été pleinement évaluées relativement à des durées d'exposition plus longues.

La plupart des travaux de recherche portant sur les effets sur la santé concernent surtout les effets respiratoires et, dans une moindre mesure, la cancérogénicité. Par comparaison, très peu d'études ont signalé des effets cardiovasculaires, neurologiques, immunologiques ou encore sur la reproduction ou le développement associés à l'inhalation d'acétaldéhyde. Le risque de développer un cancer à de faibles concentrations (c.-à-d., des concentrations qui n'entraînent aucune cytotoxicité) n'a pas été examiné. Si la principale incertitude liée à la CRf pour l'exposition de longue durée établie dans cette évaluation (c.-à-d., la forme de la courbe concentration-réponse) était levée, le risque de développer un cancer à de faibles concentrations (soit à celles présentes

dans l'environnement) serait mieux compris. Une modélisation et une analyse similaires à celles effectuées pour le formaldéhyde pourraient alors être réalisées.

Les études d'exposition existantes reposent sur des temps d'échantillonnage de 24 heures et de 5 jours puisqu'ils permettent d'obtenir la meilleure estimation possible de l'exposition quotidienne moyenne. Les expositions de courte durée aux concentrations de pointe n'ont pas été évaluées.

En ce qui concerne les sources d'acétaldéhyde dans le milieu intérieur, la contribution des différentes sources potentielles (matériaux de construction vs revêtement de sol vs biens de consommation, p. ex.) n'est pas encore bien comprise.

7.0 LIGNES DIRECTRICES PROPOSÉES

Tableau 4. Lignes directrices proposées pour l'acétaldéhyde dans le milieu intérieur

Limite d'exposition	Concentration		Effets critiques
	µg/m³	ppb	
Courte durée (1 heure)	1420	795	Réactivité accrue des voies respiratoires chez les asthmatiques
Longue durée (24 heures)	280	157	Dégénérescence de l'épithélium olfactif de la cavité nasale du rat

7.1 Temps d'échantillonnage

Il est recommandé de comparer la limite d'exposition de courte durée à un échantillon d'air d'une heure.

Lors de la comparaison de la concentration d'acétaldéhyde mesurée avec la limite d'exposition de longue durée, le temps d'échantillonnage devrait être d'au moins 24 heures dans des conditions normales. Par ailleurs, la moyenne des résultats obtenus à partir d'échantillons successifs prélevés à différents moments de l'année permettra d'obtenir une estimation plus représentative de l'exposition de longue durée.

7.2 Recommandations pour la gestion des risques

Dans la plupart des habitations du Canada, la concentration d'acétaldéhyde est inférieure à la limite d'exposition de longue durée visant à protéger l'épithélium nasal des pouvoirs cytotoxique et cancérogène de l'acétaldéhyde. Les sources d'acétaldéhyde devraient tout de même être contrôlées dans les habitations pour limiter autant que possible l'exposition, étant donné qu'il n'est ni pratique ni recommandé dans la plupart des cas d'y effectuer des analyses de la qualité de l'air. En outre, plusieurs des mesures énumérées ci-dessous servant à contrôler les sources d'acétaldéhyde permettront également de réduire les concentrations d'autres contaminants de l'air intérieur, améliorant ainsi la qualité de l'air intérieur dans son ensemble.

Les stratégies de réduction de l'exposition à l'acétaldéhyde comprennent le contrôle des émissions des appareils de combustion et des produits du tabac dans l'air intérieur. Ces mesures de contrôle sont les suivantes :

- Ne fumez pas dans la maison.
- Installez et entretenez correctement les appareils de combustion utilisés pour le chauffage (p. ex., les fournaises à gaz ou au mazout, les poêles à bois et les chauffe-eau au gaz) et veillez à ce qu'ils soient évacués vers l'extérieur.
- Utilisez une hotte de cuisinière à la plus haute intensité en cuisinant avec une cuisinière à gaz et assurez-vous qu'elle a une sortie à l'extérieur, et servez-vous de préférence des brûleurs arrière.

Les biens de consommation tels que les peintures, les adhésifs, les revêtements intérieurs, les lubrifiants, les encres, les dissolvants à ongles et les parfums devraient être conservés dans la mesure du possible dans des contenants bien scellés ou entreposés dans des pièces non occupées de l'habitation qui ne sont pas raccordées au système de ventilation. La pièce dans laquelle ces produits sont utilisés doit être bien aérée et il faut suivre toutes les recommandations apparaissant sur les étiquettes.

Si ces produits sont entreposés dans un garage attenant, des mesures devraient être mises en œuvre pour éliminer les infiltrations d'air en provenance du garage dans la maison et assurer le maintien d'une bonne étanchéité entre la maison et le garage, particulièrement celle d'une porte mitoyenne. Une porte étanche ainsi qu'un pare-air et des cloisons sèches peuvent être installés sur le mur mitoyen entre le garage et la maison.

Lors de travaux de rénovation résidentielle, dont la pose d'un tapis ou d'un revêtement de sol en vinyle et des travaux de peinture, les pièces devraient être bien aérées et toutes les recommandations apparaissant sur les étiquettes suivies.

8.0 REFERENCES

Agarwal, D.P. (2001) Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes. Pathologie Biologie, **49**(9): 703–709.

Albertini, R.J. (2013) Vinyl acetate monomer (VAM) genotoxicity profile: Relevance for carcinogenicity. Critical Reviews in Toxicology, **43**(8): 671–706.

ANSES (2014) Proposition de valeurs guides de qualité d'air interieur : l'Acétaldéhyde. Saisine no. 2013-SA-0076, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail;, Maisons-Alfort, France;.

Appelman, L.M., Woutersen, R.A. et Feron, V.J. (1982) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. I. Acute and subacute studies. Toxicology, **23**(4): 293–307.

Appelman, L.M., Woutersen, R.A., Feron, V.J., Hooftman, R.N. et Notten, W.R. (1986) Effect of variable versus fixed exposure levels on the toxicity of acetaldehyde in rats. Journal of Applied Toxicology, **6**(5): 331–336.

Aranyi, C., O'Shea, W.J., Graham, J. et Miller, F.J. (1986) The effects of inhalation of organic chemical air contaminants on murine lung host defenses. Fundamental and Applied Toxicology, **6**(4): 713–720.

Babiuk, C., Steinhagen, W.H. et Barrow, C.S. (1985) Sensory irritation response to inhaled aldehydes after formaldehyde pretreatment. Toxicology and Applied Pharmacology, **79**(1): 143–149.

Balbo, S. et Brooks, P.J. (2015) Implications of acetaldehyde-derived DNA adducts for understanding alcohol-related carcinogenesis. Advances in Experimental Medicine and Biology, **815**: 71–88.

Billionnet, C., Gay, E., Kirchner, S., Leynaert, B. et Annesi-Maesano, I. (2011) Quantitative assessments of indoor air pollution and respiratory health in a population-based sample of French dwellings. Environmental Research, **111**(3): 425–434.

Bittersohl, G. (1975) Epidemiological research on cancer risk by aldol and aliphatic aldehydes. Environmental Quality and Safety, **4**: 235–238.

Bittersohl, G. (1974) Epidemiologic investigations on cancer incidence in workers handling aldol and other aliphatic aldehydes. Archiv Fur Geschwulstforschung, **43**(2): 172–176.

Blasiak, J., Trzeciak, A., Malecka-Panas, E., Drzewoski, J. et Wojewódzka, M. (2000) In vitro genotoxicity of ethanol and acetaldehyde in human lymphocytes and the gastrointestinal tract mucosa cells. Toxicology in Vitro, **14**(4): 287–295.

Bogdanffy, M.S., Plowchalk, D.R., Sarangapani, R., Starr, T.B. et Andersen, M.E. (2001) Mode-of-action-based dosimeters for interspecies extrapolation of vinyl acetate inhalation risk. Inhalation Toxicology, **13**(5): 377–396.

Bogdanffy, M.S., Randall, H.W. et Morgan, K.T. (1986) Histochemical localization of aldehyde dehydrogenase in the respiratory tract of the Fischer-344 rat. Toxicology and Applied Pharmacology, **82**(3): 560–567.

Bogdanffy, M.S., Sarangapani, R., Kimbell, J.S., Frame, S.R. et Plowchalk, D.R. (1998) Analysis of vinyl acetate metabolism in rat and human nasal tissues by an in vitro gas uptake technique. Toxicological Sciences, **46**(2): 235–246.

Brooks, P.J. et Theruvathu, J.A. (2005) DNA adducts from acetaldehyde: Implications for alcohol-related carcinogenesis. Alcohol, **35**(3): 187–193.

Brown, T., Dassonville, C., Derbez, M., Ramalho, O., Kirchner, S., Crump, D. et Mandin, C. (2015) Relationships between socioeconomic and lifestyle factors and indoor air quality in French dwellings. Environmental Research, **140**: 385–396.

CalEPA (2008) Acetaldehyde Reference Exposure Levels. Technical Supporting Document for Noncancer RELs. Appendix D. Individual Acute, 8-Hour, and Chronic Reference Exposure Level Summaries. D1. Summaries using this version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines. Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency, Sacramento, CA. http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD1_final.pdf#page=5;.

CalEPA (1993) Acetaldehyde as a Toxic Air Contaminant. Part B: Health Effects of Acetaldehyde. Air Toxicology and Epidemiology Section, Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency, Berkeley, CA, USA;.

Casanova-Schmitz, M., David, R.M. et Heck, H.d'. (1984) Oxidation of formaldehyde and acetaldehyde by NAD+-dependent dehydrogenases in rat nasal mucosal homogenates. Biochemical Pharmacology, **33**(7): 1137–1142.

Cassee, F.R., Arts, J.H.E., Groten, J.P. et Feron, V.J. (1996a) Sensory irritation to mixtures of formaldehyde, acrolein, and acetaldehyde in rats. Archives of Toxicology, **70**(6): 329–337.

Cassee, F.R., de Burbure, C.Y., Rambali, B., Vleeming, W., van de Kuil, A., van Steeg, H., Fokkens, P.H.B., van Amsterdam, J.G.C., Dormans, J.A.M.A. et Opperhuizen, A. (2008) Subchronic inhalation of mixtures of cigarette smoke constituents in Xpa-/-p53+/- knock-out mice: A comparison of intermittent with semi-continuous exposure to acetaldehyde, formaldehyde, and acrolein. Food and Chemical Toxicology, **46**(2): 527–536.

Cassee, F.R., Groten, J.P. et Feron, V.J. (1996b) Changes in the nasal epithelium of rats exposed by inhalation to mixtures of formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein. Fundamental and Applied Toxicology, **29**(2): 208–218.

Cheng, M., Galbally, I.E., Molloy, S.B., Selleck, P.W., Keywood, M.D., Lawson, S.J., Powell, J.C., Gillett, R.W. et Dunne, E. (2015) Factors controlling volatile organic compounds in dwellings in Melbourne, Australia. Indoor Air,

Dassonville, C., Demattei, C., Laurent, A.-, Le Moullec, Y., Seta, N. et Momas, I. (2009) Assessment and predictor determination of indoor aldehyde levels in paris newborn babies' homes. Indoor Air, **19**(4): 314–323.

Delfino, R.J., Gong, H., Linn, W.S., Hu, Y. et Pellizzari, E.D. (2003) Respiratory symptoms and peak expiratory flow in children with asthma in relation to volatile organic compounds in exhaled breath and ambient air. Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology, **13**(5): 348–363.

Destaillats, H., Lunden, M.M., Singer, B.C., Coleman, B.K., Hodgson, A.T., Weschler, C.J. et Nazaroff, W.W. (2006) Indoor secondary pollutants from household product emissions in the presence of ozone: A bench-scale chamber study. Environmental Science and Technology, **40**(14): 4421–4428.

Dorman, D.C., Struve, M.F., Wong, B.A., Gross, E.A., Parkinson, C., Willson, G.A., Tan, Y.-, Campbell, J.L., Teeguarden, J.G., Clewell III, H.J. et Andersen, M.E. (2008) Derivation of an inhalation reference concentration based upon olfactory neuronal loss in male rats following subchronic acetaldehyde inhalation. Inhalation Toxicology, **20**(3): 245–256.

Druesne-Pecollo, N., Tehard, B., Mallet, Y., Gerber, M., Norat, T., Hercberg, S. et Latino-Martel, P. (2009) Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol-related cancer. The Lancet Oncology, **10**(2): 173–180.

Egle Jr., J.L. (1972) Retention of inhaled acetaldehyde in the dog. Archives of Environmental Health, **24**(5): 354–357.

Egle Jr., J.L. (1970) Retention of inhaled acetaldehyde in man. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, **174**(1): 14–19.

Environment Canada. (2013) National Pollutant Release Inventory, Summary Report: Reviewed 2011 NPRI Facility-Level Data. Available at: http://www.ec.gc.ca/inrp-npri/default.asp?lang=En&n=3EC8EF49-1. http://www.ec.gc.ca/pdb/websol/querysite/results_e.cfm?opt_report_year=2010&opt_facility=ALL&opt_facility_name=&opt_npri_id=&opt_chemical_type=CHEM_NAME&opt_cas_name=67-64-1&opt_cas_num=&opt_location_type=ALL&opt_province=&opt_postal_code=&opt_urban_center=&community1=&opt_industry=ALL&opt_naics6=&opt_naics3=&opt_naics4=&opt_naics6code=&opt_csic=&opt_media=all.

Environment Canada and Health Canada (2000) Canadian Environmental Protection Act, 1999. Priority Substance List Assessment Report: Acetaldehyde; Minister of Public Works and Government Services, Ottawa, Canada.

Environment Canada and Health Canada (2001) Canadian Environmental Protection Act, 1999. Priority Substance List Assessment Report: Formaldehyde; Minister of Public Works and Government Services, Ottawa, Canada.

Environment Canada and Health Canada (2008) Screening Assessment for the Challenge: Acetic acid ethenyl ester (Vinyl Acetate Monomer). Government of Canada, Ottawa, Canada. Available at: https://www.ec.gc.ca/ese-ees/E41E17F4-59C5-44CC-94F3-155CE6094238/batch2_108-05-4_en.pdf.

Feron, V.J. (1979) Effects of exposure to acetaldehyde in syrian hamsters simultaneously treated with benzo(a)pyrene or diethylnitrosamine. Progress in Experimental Tumor Research., **24**(1): 162–176.

Feron, V.J., Kruysse, A. et Woutersen, R.A. (1982) Respiratory tract tumours in hamsters exposed to acetaldehyde vapour alone or simultaneously to benzo(a)pyrene or diethylnitrosamine. European Journal of Cancer and Clinical Oncology, **18**(1): 13–31.

Flamant-Hulin, M., Caillaud, D., Sacco, P., Penard-Morand, C. et Annesi-Maesano, I. (2010) Air pollution and increased levels of fractional exhaled nitric oxide in children with no history of airway damage. Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues, **73**(4): 272–283.

Fujimura, M., Myou, S., Kamio, Y., Ishiura, Y., Iwasa, K., Hashimoto, T. et Matsuda, T. (1999) Increased airway responsiveness to acetaldehyde in asthmatic subjects with alcohol-induced bronchoconstriction. European Respiratory Journal, **14**(1): 19–22.

Fujimura, M., Myou, S., Kamio, Y. et Matsuda, T. (1997) Inhibitory effect of indomethacin on tachyphylaxis in response to acetaldehyde-induced bronchoconstriction in patients with asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology, **99**(5): 620–623.

Garcia, C.L., Mechilli, M., Proietti De Santis, L., Schinoppi, A., Katarzyna, K. et Palitti, F. (2009) Relationship between DNA lesions, DNA repair and chromosomal damage induced by acetaldehyde. Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, **662**(1–2): 3–9.

Grasso, P., Sharratt, M. et Cohen, A. (1991) Role of persistent, non-genotoxic tissue damage in rodent cancer and relevance to humans. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, **31**(1): 253–287.

Héroux, M., Dobbin, N.A., Gibson, M.D., Guernsey, J.R., Kindzierski, W., Van Ryswyk, K. et Wheeler, A.J. (2011) The daily and seasonal variability in residential concentrations of aldehydes in two Canadian cities. In: Proceedings of the 12th International conference on Indoor Air and Climate. Austin, Texas, USA. 5–10 June, 2011. Volume 1 of 4 (ISBN: 978-1-62748-272-1).

Héroux, M.-., Clark, N., van Ryswyk, K., Mallick, R., Gilbert, N.L., Harrison, I., Rispler, K., Wang, D., Anastassopoulos, A., Guay, M., Macneill, M. et Wheeler, A.J. (2010) Predictors of

indoor air concentrations in smoking and non-smoking residences. International Journal of Environmental Research and Public Health, **7**(8): 3080–3099.

Hobara, N., Watanabe, A., Kobayashi, M., Nakatsukasa, H., Nagashima, H., Fukuda, T. et Araki, Y. (1985) Tissue distribution of acetaldehyde in rats following acetaldehyde inhalation and intragastric ethanol administration. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, **35**(1): 393–396.

Hodgson, A.T., Beal, D. et McIlvaine, J.E.R. (2002) Sources of formaldehyde, other aldehydes and terpenes in a new manufactured house. Indoor Air, **12**(4): 235–242.

Hollie, M.C., Malone, R.A., Skufca, R.M. et Nelson, H.S. (1991) Extreme variability in aerosol output of the DeVilbiss 646 jet nebulizer. Chest, **100**(5): 1339–1344.

Homann, N., Kärkkäinen, P., Koivisto, T., Nosova, T., Jokelainen, K. et Salaspuro, M. (1997) Effects of acetaldehyde on cell regeneration and differentiation of the upper gastrointestinal tract mucosa. Journal of the National Cancer Institute, **89**(22): 1692–1697.

IARC (2012) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; Vol. 100E. A Review of Human Carcinogens: Personal habits and indoor combustions. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.
http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F.pdf.

IARC. (1995) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. Available at:
https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol63/mono63-1.pdf.

IARC (1999) Re-Evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. Summary of Data Reported and Evaluation; Vol 71, World Health Organization;, Lyon, France.

IPCS (2007) Part 1: IPCS framework for analysing the relevance of a cancer mode of action for humans and case studies; Part 2: IPCS framework for analysing the relevance of a non-cancer mode of action for humans. Harmonization Project Document No. 4, World Health Organization, Geneva, Switzerland.

Isse, T., Oyama, T., Matsuno, K., Ogawa, M., Narai-Suzuki, R., Yamaguchi, T., Murakami, T., Kinaga, T., Uchiyama, I. et Kawamoto, T. (2005) Paired acute inhalation test reveals that acetaldehyde toxicity is higher in aldehyde dehydrogenase 2 knockout mice than in wild-type mice. Journal of Toxicological Sciences, **30**(4): 329–337.

Jones, A.W. (1995) Measuring and reporting the concentration of acetaldehyde in human breath. Alcohol and Alcoholism, **30**(3): 271–285.

Kawano, T., Matsuse, H., Fukahori, S., Tsuchida, T., Nishino, T., Fukushima, C. et Kohno, S. (2012) Acetaldehyde at a low concentration synergistically exacerbates allergic airway

inflammation as an endocrine-disrupting chemical and as a volatile organic compound. Respiration, **84**(2): 135–141.

Kruysse, A., Feron, V.J. et Til, H.P. (1975) Repeated exposure to acetaldehyde vapor. Studies in Syrian golden hamsters. Archives of Environmental Health, **30**(9): 449–452.

Kunugita, N., Isse, T., Oyama, T., Kitagawa, K., Ogawa, M., Yamaguchi, T., Kinaga, T. et Kawamoto, T. (2008) Increased frequencies of micronucleated reticulocytes and T-cell receptor mutation in Aldh2 knockout mice exposed to acetaldehyde. Journal of Toxicological Sciences, **33**(1): 31–36.

Lachenmeier, D.W. et Monakhova, Y.B. (2011) Short-term salivary acetaldehyde increase due to direct exposure to alcoholic beverages as an additional cancer risk factor beyond ethanol metabolism. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research : CR, **30**: 3.

Lacroix, G., Tissot, S., Rogerieux, F., Beaulieu, R., Cornu, L., Gillet, C., Robidel, F., Lefèvre, J.P. et Bois, F.Y. (2002) Decrease in ovalbumin-induced pulmonary allergic response by benzaldehyde but not acetaldehyde exposure in a guinea pig model. Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A, **65**(14): 995–1012.

Lam, C.-., Casanova, M. et Heck d'A., H. (1986) Decreased extractability of DNA from proteins in the rat nasal mucosa after acetaldehyde exposure. Fundamental and Applied Toxicology, **6**(3): 541–550.

Lambert, B., Chen, Y., He, S.-. et Sten, M. (1985) DNA cross-links in human leucocytes treated with vinyl acetate and acetaldehyde in vitro. Mutation Research DNA Repair Reports, **146**(3): 301–303.

Langevin, F., Crossan, G.P., Rosado, I.V., Arends, M.J. et Patel, K.J. (2011) Fancd2 counteracts the toxic effects of naturally produced aldehydes in mice. Nature, **475**(7354): 53–59.

Linderborg, K., Salaspuro, M. et Vakevainen, S. (2011) A single sip of a strong alcoholic beverage causes exposure to carcinogenic concentrations of acetaldehyde in the oral cavity. Food and Chemical Toxicology : An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association, **49**(9): 2103–2106.

Matsuse, H., Fukushima, C., Shimoda, T., Asai, S. et Kohno, S. (2007) Effects of acetaldehyde on human airway constriction and inflammation. Novartis Foundation Symposium, **285**(1): 97–106.

McGregor, D., Bolt, H., Cogliano, V. et Richter-Reichhelm, H.-. (2006) Formaldehyde and glutaraldehyde and nasal cytotoxicity: Case study within the context of the 2006 IPCS human framework for the analysis of a cancer mode of action for humans. Critical Reviews in Toxicology, **36**(10): 821–835.

Meek, M., Palermo, C.M., Bachman, A.N., North, C.M. et Jeffrey Lewis, R. (2014a) Mode of action human relevance (species concordance) framework: Evolution of the Bradford Hill

considerations and comparative analysis of weight of evidence. Journal of Applied Toxicology, **34**(6): 595–606.

Meek, M.E., Boobis, A., Cote, I., Dellarco, V., Fotakis, G., Munn, S., Seed, J. et Vickers, C. (2014b) New developments in the evolution and application of the WHO/IPCS framework on mode of action/species concordance analysis. Journal of Applied Toxicology : JAT, **34**(1): 1–18.

Moeller, B.C., Recio, L., Green, A., Sun, W., Wright, F.A., Bodnar, W.M. et Swenberg, J.A. (2013) Biomarkers of exposure and effect in human lymphoblastoid TK6 cells following [13C2]-acetaldehyde exposure. Toxicological Sciences, **133**(1): 1–12.

Morris, J.B. (1997) Dosimetry, toxicity and carcinogenicity of inspired acetaldehyde in the rat. Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, **380**(1–2): 113–124.

Morris, J.B. et Blanchard, K.T. (1992) Upper respiratory tract deposition of inspired acetaldehyde. Toxicology and Applied Pharmacology, **114**(1): 140–146.

Morrison, G.C. et Nazaroff, W.W. (2002) Ozone interactions with carpet: Secondary emissions of aldehydes. Environmental Science and Technology, **36**(10): 2185–2192.

Muttray, A., Gosepath, J., Brieger, J., Faldum, A., Pribisz, A., Mayer-Popken, O., Jung, D., Rossbach, B., Mann, W. et Letzel, S. (2009) No acute effects of an exposure to 50 ppm acetaldehyde on the upper airways. International Archives of Occupational and Environmental Health, **82**(4): 481–488.

Myou, S., Fujimura, M., Bando, T., Saito, M. et Matsuda, T. (1994) Aerosolized acetaldehyde, but not ethanol, induces histamine-mediated bronchoconstriction in guinea-pigs. Clinical and Experimental Allergy, **24**(2): 140–143.

Myou, S., Fujimura, M., Kamio, Y., Bando, T., Nakatsumi, Y. et Matsuda, T. (1995) Repeated inhalation challenge with exogenous and endogenous histamine released by acetaldehyde inhalation in asthmatic patients. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, **152**(2): 456–460.

Myou, S., Fujimura, M., Kita, T., Katayama, N., Abo, M., Yoshimi, Y., Nishitsuji, M., Nomura, S. et Nakao, S. (2001) Sensory neuropeptides are not involved in acetaldehyde-induced bronchoconstriction in guinea-pigs. Journal of Autonomic Pharmacology, **21**(3): 139–143.

Myou, S., Fujimura, M., Nishi, K., Matsuda, M., Ohka, T. et Matsuda, T. (1994a) Potentiating effect of inhaled acetaldehyde on bronchial responsiveness to methacholine in asthmatic subjects. Thorax, **49**(7): 644–648.

Myou, S., Fujimura, M., Nishi, K., Ohka, T. et Matsuda, T. (1994b) Inhibitory effect of a selective thromboxane synthetase inhibitor, OKY-046, on acetaldehyde-induced bronchoconstriction in asthmatic patients. Chest, **106**(5): 1414–1418.

Myou, S., Fujimura, M., Nishi, K., Ohka, T. et Matsuda, T. (1993) Aerosolized acetaldehyde induces histamine-mediated bronchoconstriction in asthmatics. American Review of Respiratory Disease, **148**(4): 940–943.

Nørgaard, A.W., Kudal, J.D., Kofoed-Sørensen, V., Koponen, I.K. et Wolkoff, P. (2014) Ozone-initiated VOC and particle emissions from a cleaning agent and an air freshener: Risk assessment of acute airway effects. Environment International, **68**: 209–218.

NTP (2014) 13th Report on Carcinogens - Acetaldehyde. National Toxicology Program, Department of Health and Human Services. Available at http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/acetaldehyde.pdf,

Ogawa, M., Isse, T., Oyama, T., Kunugita, N., Yamaguchi, T., Kinaga, T., Narai, R., Matsumoto, A., Kim, Y.-., Kim, H., Uchiyama, I. et Kawamoto, T. (2006) Urinary 8-hydoxydeoxyguanosine (8-OHdG) and plasma malondialdehyde (MDA) levels in Aldh2 knock-out mice under acetaldehyde exposure. Industrial Health, **44**(1): 179–183.

Ortiz, A., Griffiths, P.J. et Littleton, J.M. (1974) A comparison of the effects of chronic administration of ethanol and acetaldehyde to mice: evidence for a role of acetaldehyde in ethanol dependence. Journal of Pharmacy and Pharmacology, **26**(4): 249–260.

Oyama, T., Isse, T., Ogawa, M., Muto, M., Uchiyama, I. et Kawamoto, T. (2007) Susceptibility to inhalation toxicity of acetaldehyde in Aldh2 knockout mice. Frontiers in Bioscience, **12**(5): 1927–1934.

Oyama, T., Nagayoshi, H., Matsuda, T., Oka, M., Isse, T., Yu, H.-., Pham, T.T.P., Tanaka, M., Kagawa, N., Kaneko, K. et Kawamoto, T. (2010) Effects of acetaldehyde inhalation in mitochondrial aldehyde dehydrogenase deficient mice (Aldh2-/-). Frontiers in Bioscience - Elite, **2 E**(4): 1344–1354.

Plowchalk, D.R., Andersen, M.E. et Bogdanffy, M.S. (1997) Physiologically based modeling of vinyl acetate uptake, metabolism, and intracellular pH changes in the rat nasal cavity. Toxicology and Applied Pharmacology, **142**(2): 386–400.

Prieto, L., Gutiérrez, V., Cervera, A. et Liñana, J. (2002) Airway obstruction induced by inhaled acetaldehyde in asthma: Repeatability and relationship to adenosine 5'-monophosphate responsiveness. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology, **12**(2): 91–98.

Prieto, L., Sánchez-Toril, F., Brotons, B., Soriano, S., Casañ, R. et Belenguer, J.L. (2000) Airway responsiveness to acetaldehyde in patients with asthma: Relationship to methacholine responsiveness and peak expiratory flow variation. Clinical and Experimental Allergy, **30**(1): 71–78.

Prieto, L., Sánchez-Toril, F., Gutiérrez, V. et Marín, M.J. (2002) Airway responsiveness to inhaled acetaldehyde in subjects with allergic rhinitis: Relationship to methacholine responsiveness. Respiration, **69**(2): 129–135.

Ritter, L., Totman, C., Krishnan, K., Carrier, R., Vézina, A. et Morisset, V. (2007) Deriving uncertainty factors for threshold chemical contaminants in drinking water. Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B: Critical Reviews, **10**(7): 527–557.

Saldiva, P.H., do Rio Caldeira, M.P., Massad, E., Calheiros, D.F., Cardoso, L.M., Böhm, G.M. et Saldiva, C.D. (1985) Effects of formaldehyde and acetaldehyde inhalation on rat pulmonary mechanics. Journal of Applied Toxicology, **5**(5): 288–292.

Santé Canada. (2015) Document de synthèse. Niveaux de référence dans l'air intérieur liés à l'exposition chronique aux composés organiques volatils établis en 2012 – 2017 (non publié). Gouvernement du Canada, Ottawa, Canada.

Santé Canada. (2013) Étude de la qualité de l'air intérieur à Edmonton (2010) : Sommaire des données des composés organiques volatils (COV). Santé Canada, Ottawa, Ontario. Cat.: H144-15/2013F-PDF.

Santé Canada. (2012) Étude de la qualité de l'air intérieur à Halifax (2009) : Sommaire des données d'échantillonnage des composés organiques volatils. Santé Canada, Ottawa, Ontario, Cat.: H129-19/2012F-PDF.

Santé Canada. (2010a) Étude de la qualité de l'air intérieur à Regina (2007) : Sommaire des données d'échantillonnage des composés organiques volatils. Santé Canada, Ottawa, Ontario, Cat. : H128-1/10-617F-PDF.

Santé Canada. (2010b) Étude d'évaluation de l'exposition à Windsor (2005-2006) : Sommaire des données d'échantillonnage des composés organiques volatils. Santé Canada, Ottawa, Cat.: H128-1/10-618F-PDF.

Santé Canada. (1987) Directives d'exposition concernant la qualité de l'air des résidences. N° de cat. : H46-2/90-156F.

Seitz, H.K. et Homann, N. (2007) The role of acetaldehyde in alcohol-associated cancer of the gastrointestinal tract. Novartis Foundation Symposium, **285**: 110–9; discussion 119–4, 198–9.

Seitz, H.K. et Meier, P. (2007) The role of acetaldehyde in upper digestive tract cancer in alcoholics. Translational Research : The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, **149**(6): 293–297.

Shiohara, E., Tsu, M., Chiba, S., Yamazaki, H., Nishiguchi, K., Miyamoto, R. et Nakanishi, S. (1984) Subcellular aldehyde dehydrogenase activity and acetaldehyde oxidation by isolated intact mitochondria of rat brain and liver after acetaldehyde treatment. Toxicology, **30**(1): 25–30.

Shiohara, E., Tsukada, M., Chiba, S., Yamazaki, H., Nishiguchi, K., Miyamoto, R. et Nakanishi, S. (1985) Effect of chronic administration of acetaldehyde by inhalation on (Na+ + K+)-activated adenosine triphosphatase activity of rat brain membranes. Toxicology, **34**(4): 277–284.

Silverman, L., Schulte, H.F. et First, M.W. (1946) Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. Journal of Industrial Hygiene and Toxicology, **28**(6): 262–266.

Sim, V.M. et Pattle, R.E. (1957) Effect of possible smog irritants on human subjects. Journal of the American Medical Association, **165**(15): 1908–1913.

Stanek, J., Symanowicz, P.T., Olsen, J.E., Gianutsos, G. et Morris, J.B. (2001) Sensory-nerve-mediated nasal vasodilatory response to inspired acetaldehyde and acetic acid vapors. Inhalation Toxicology, **13**(9): 807–822.

Stanek, J.J. et Morris, J.B. (1999) The effect of inhibition of aldehyde dehydrogenase on nasal uptake of inspired acetaldehyde. Toxicological Sciences, **49**(2): 225–231.

Steinemann, A.C. (2009) Fragranced consumer products and undisclosed ingredients. Environmental Impact Assessment Review, **29**(1): 32–38.

Steinemann, A.C., Gallagher, L.G., Davis, A.L. et MacGregor, I.C. (2011a) Chemical emissions from residential dryer vents during use of fragranced laundry products. Air Quality, Atmosphere and Health: 1–6.

Steinemann, A.C., MacGregor, I.C., Gordon, S.M., Gallagher, L.G., Davis, A.L., Ribeiro, D.S. et Wallace, L.A. (2011b) Fragranced consumer products: Chemicals emitted, ingredients unlisted. Environmental Impact Assessment Review, **31**(3): 328–333.

Steinhagen, W.H. et Barrow, C.S. (1984) Sensory irritation structure-activity study of inhaled aldehydes in B6C3F1 and Swiss-Webster mice. Toxicology and Applied Pharmacology, **72**(3): 495–503.

Stroud, C.A., Zaganescu, C., Chen, J., McLinden, C.A., Zhang, J. et Wang, D. (2015) Toxic volatile organic air pollutants across Canada: multi-year concentration trends, regional air quality modelling and source apportionment. Journal of Atmospheric Chemistry,

Teeguarden, J.G., Bogdanffy, M.S., Covington, T.R., Tan, C. et Jarabek, A.M. (2008) A PBPK model for evaluating the impact of aldehyde dehydrogenase polymorphisms on comparative rat and human nasal tissue acetaldehyde dosimetry. Inhalation Toxicology, **20**(4): 375–390.

US EPA (2008) Interim Acute Exposure Guideline Levels (AEGLs) for Acetaldehyde. http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/acetaldehyde_%20interim_12_2008.v1_pdf.pdf. United States Environmental Protection Agency. Office of Health and Environmental Assessment,

US EPA (2000) Technology Transfer Network. Acetaldehyde. United States Environmental Protection Agency, U.S.A.

US EPA (1991) Acetaldehyde (CASRN 75-07-0). Integrated Risk Assessment System (IRIS), United States Environmental Protection Agency, http://www.epa.gov/iris/subst/0290.htm.

US EPA (1987) Health Assessment Document for Acetaldehyde. External Review Draft. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C., EPA/600/8-86/015A (NTIS PB87202446). United States Environmental Protection Agency. Office of Health and Environmental Assessment,

Watanabe, A., Hobara, N. et Nagashima, H. (1986) Blood and liver acetaldehyde concentration in rats following acetaldehyde inhalation and intravenous and intragastric ethanol administration. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, **37**(4): 513–516.

Weisel, C.P., Zhang, J., Turpin, B.J., Morandi, M.T., Colome, S., Stock, T.H., Spektor, D.M., Korn, L., Winer, A.M., Kwon, J., Meng, Q.Y., Zhang, L., Harrington, R., Liu, W., Reff, A., Lee, J.H., Alimokhtari, S., Mohan, K., Shendell, D., Jones, J., Farrar, L., Maberti, S. et Fan, T. (2005) Relationships of Indoor, Outdoor, and Personal Air (RIOPA). Part I. Collection methods and descriptive analyses. Research Report (Health Effects Institute), (130 Pt 1): 1–107; discussion 109–127.

WHO (1995) Environmental Health Criteria 167: Acetaldehyde. World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, Geneva.

Won, D., Magee, R.J., Yang, W., Lusztyk, E., Nong, G. et Shaw, C.Y. (2005) A material emission database for 90 target VOCs. Available from http://archive.nrc-cnrc.gc.ca/obj/irc/doc/pubs/nrcc48314/nrcc48314.pdf. In: 10th International Conference on Indoor Air Quality and Climate (Indoor Air 2005): 1–6.

Won, D., Nong, G., Yang, W. et Collins, P. (2014) Material emissions testing: VOCs from wood, paint and insulation materials. A1-000342.2, NRC Institute for Research in Construction, Ottawa, ON.

Won, D., Nong, G., Yang, W. et Schleibinger, H. (2013) Material emissions data: 52 building materials tested for 124 compounds. A1-000342, NRC Institute for Research in Construction, Ottawa, ON.

Woutersen, R.A., Kuper, C.F. et Slootweg, P.J. (2010) Chronic Tissue Changes and Carcinogenesis in the Upper Airway. In: Target Organ Toxicology Series: Toxicology of the Nose and Upper Airways. CRC Press, Baton Rouge, Louisiana.

Woutersen, R.A., Appelman, L.M., Feron, V.J. et Van Der Heijden, C.A. (1984) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. II. Carcinogenicity study: Interim results after 15 months. Toxicology, **31**(2): 123–133.

Woutersen, R.A., Appelman, L.M., Van Garderen-Hoetmer, A. et Feron, V.J. (1986) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. III. Carcinogenicity study. Toxicology, **41**(2): 213–231.

Woutersen, R.A. et Feron, V.J. (1987) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. IV. Progression and regression of nasal lesions after discontinuation of exposure. Toxicology, **47**(3): 295–305.

ANNEXE A : ÉTUDES D'EXPOSITION HUMAINE

A1. Exposition de courte durée

Étude	Participants	Exposition	Résultats	DSENO/DMENO
(Muttray et al., 2009)	Hommes sains (n = 20)	89 mg/m^3 d'acétaldéhyde ou de l'air pendant 4 h	Les sujets n'ont signalé aucune irritation, aucun changement au niveau du seuil olfactif ou aucune inflammation des voies respiratoires supérieures.	DSENO : 89 mg/m^3 DMENO : non établie
(Sim et Pattle, 1957)	Hommes sains (n = 14)	239 mg/m^3 d'acétaldéhyde pendant 30 min	Légère irritation au niveau des voies respiratoires supérieures	DSENO : non établie DMENO : 239 mg/m^3
(Silverman, Schulte et First, 1946)	Hommes et femmes sains (n = 12/sexe)	0, 45, 89 et 357 mg/m^3 d'acétaldéhyde pendant 15 min	Une irritation des yeux a été signalée chez plusieurs sujets à la concentration de 45 mg/m^3, bien qu'elle soit survenue à 89 mg/m^3 pour la plupart d'entre eux. Une irritation du nez et de la gorge est survenue à la concentration de 357 mg/m^3 pour la majorité des sujets.	DSENO : non établie DMENO : 45 mg/m^3

A2. Etudes portant sur la bronchoconstriction

Étude	Participants	Exposition	Résultats	PC_{20} (mg/m^3)
(Fujimura et al., 1999)	Hommes et femmes asthmatiques d'origine japonaise présentant une sensibilité à l'alcool (n = 10) ou tolérant l'alcool (n = 16) Asthme léger et stable grâce à l'utilisation de β_2-agonistes ou de théophylline par voie orale (aucune prise de stéroïdes pendant 8 semaines); lavage de 24 h	Inhalation par la bouche de 0,04, 0,08, 0,16, 0,31, 0,63, 1,25, 2,5, 5, 10, 20, 40 et 80 mg/mL d'acétaldéhyde pendant 2 min (correspond à 1,12, 2,24, 4,48, 8,68, 17,64, 35, 70, 140, 280, 560, 1120 et 2240 mg/m^3)	Groupe sensible à l'alcool : PC_{20} = 21,0 mg/mL (ETMG de 0,112) correspondant à une concentration d'acétaldéhyde dans l'air de 588 mg/m^3 Groupe tolérant à l'alcool : PC_{20} = 31,7 mg/mL (ETMG de 0,077) correspondant à une concentration d'acétaldéhyde dans l'air de 888 mg/m^3	Groupe sensible à l'alcool : 588 Groupe tolérant à l'alcool : 888

(Myou et al., 1993)	Hommes asthmatiques d'origine japonaise (n = 9) Hommes sains d'origine japonaise (n = 9) Asthme léger et stable grâce à l'utilisation de β_2-agonistes, de théophylline par voie orale ou d'agents mucolytiques (aucune prise de stéroïdes pendant 8 semaines); lavage de 18 h	Inhalation par la bouche de 5, 10, 20 et 40 mg/mL d'acétaldéhyde pendant 2 min (correspond à 140, 280, 560 et 1120 mg/m^3)	Une réduction concentration-dépendante du VEMS a été signalée chez les sujets asthmatiques. Aucune réduction importante n'a été constatée chez les sujets sains à qui un antihistaminique a été administré au préalable. PC_{20} = 20 mg/mL correspondant à une concentration d'acétaldéhyde dans l'air de 560 mg/m^3	560
(Myou et al., 1994b)	Hommes et femmes asthmatiques d'origine japonaise (n = 9) Asthme léger et stable grâce à l'utilisation de β_2-agonistes ou de théophylline par voie orale (aucune prise de stéroïdes pendant 8 semaines)	Inhalation par la bouche de 5, 10, 20 et 40 mg/mL d'acétaldéhyde (correspondant à 140, 280, 560 et 1120 mg/m^3) pendant 4 min Provocation à la métacholine : inhalation de 0,8 mg/mL d'acétaldéhyde (correspondant à 22,4 mg/m^3) pendant 4 min	PC_{20} = 23,3 mg/mL (12,8-38,4 mg/mL) correspondant à une concentration d'acétaldéhyde dans l'air de 652 mg/m^3 L'acétaldéhyde a potentialisé la réaction après une provocation à la métacholine ($p < 0,05$); l'administration préalable d'un antihistaminique n'a pas éliminé la potentialisation.	652
(Myou et al., 1994c)	Hommes et femmes asthmatiques d'origine japonaise (n = 9) Asthme léger et stable grâce à l'utilisation de β_2-agonistes ou de théophylline par voie orale (aucune prise de stéroïdes pendant 8 semaines)	Inhalation par la bouche de 5, 10, 20 et 40 mg/mL d'acétaldéhyde pendant 2 min (correspondant à 140, 280, 560 et 1120 mg/m^3)	PC_{20} = 19,8 mg/mL (ETMG de 1,2) correspondant à une concentration d'acétaldéhyde dans l'air de 554 mg/m^3 L'administration préalable d'OKY-046 (un inhibiteur de la thromboxane synthétase) a considérablement augmenté la PC_{20} de l'acétaldéhyde.	554
(Myou et al., 1995)	Hommes et femmes asthmatiques d'origine japonaise (n = 9) Asthme léger et stable grâce à l'utilisation de β_2-agonistes ou de théophylline par voie orale (aucune prise de stéroïdes pendant 8 semaines); lavage de 24 h	Inhalation répétée par la bouche (à une heure d'intervalle) de 0,04, 0,08, 0,16, 0,31, 0,63, 1,25, 2,5, 5, 10, 20, 40 et 80 mg/mL d'acétaldéhyde pendant 2 min (correspondant à 1,12, 2,24, 4,48, 8,68, 17,64, 35, 70, 140, 280, 560, 1120 et 2240 mg/m^3)	PC_{20} initiale = 18,4 mg/mL (ETMG de 0,14) correspondant à une concentration d'acétaldéhyde dans l'air de 510 mg/m^3 PC_{20} une heure plus tard = 45,2 mg/mL (ETMG de 0,14) correspondant à une concentration d'acétaldéhyde dans l'air de 1266 mg/m^3 L'augmentation de la PC_{20} au cours de la nouvelle provocation indique la présence d'une tachyphylaxie à l'acétaldéhyde.	510

(Prieto et al., 2000)	Hommes et femmes blancs asthmatiques (n = 61) Hommes et femmes blancs sains (n = 20) Les asthmatiques ont cessé la prise de corticostéroïdes oraux 2 mois avant l'étude, celle de corticostéroïdes en inhalation 4 semaines avant l'étude, celle des médicaments d'entretien 24 h avant l'étude et celle de β_2-agonistes 6 h avant l'étude.	Inhalation par la bouche de 5 à 40 mg/mL d'acétaldéhyde pendant 2 min (correspondant à 150-1200 mg/m^3)	Groupe des asthmatiques : PC_{20} = 17,55 mg/mL (1,96-40 mg/mL) correspondant à une concentration d'acétaldéhyde dans l'air de 527 mg/m^3 Aucune bronchoconstriction n'a été signalée chez les sujets sains.	527
(Prieto et al., 2002b)	Hommes et femmes blancs souffrant de rhinite allergique (n = 43) Hommes et femmes blancs asthmatiques (n = 16) Hommes et femmes blancs sains (n = 19) Les asthmatiques ne prenaient pas de médicaments sur une base régulière, mais avaient parfois recours à des β_2-agonistes dont la prise a cessé 8 h avant l'étude.	Inhalation par la bouche de 2,5, 5, 10, 20, 40 et 80 mg/mL d'acétaldéhyde pendant 2 min (correspondant à 75, 150, 300, 600, 1200 et 2400 mg/m^3)	Groupe souffrant de rhinite allergique : PC_{20} = 67,6 mg/mL (15,5-80 mg/mL) correspondant à une concentration d'acétaldéhyde dans l'air de 2166 mg/m^3 Groupe souffrant d'asthme : PC_{20} = 35,5 mg/mL (8,4-80 mg/mL) correspondant à une concentration d'acétaldéhyde dans l'air de 1136 mg/m^3 Aucune bronchoconstriction n'a été signalée chez les sujets sains.	Groupe souffrant de rhinite allergique : 2166 Groupe souffrant d'asthme : 1136
(Prieto et al., 2002a)	Hommes et femmes blancs asthmatiques (n = 16) Les asthmatiques ne prenaient pas de médicaments sur une base régulière, mais avaient parfois recours à des β_2-agonistes dont la prise a cessé 6 h avant l'étude.	Inhalation par la bouche de 2,5, 5, 10, 20, 40 et 80 mg/mL d'acétaldéhyde pendant 2 min (correspondant à 75, 150, 300, 600, 1200 et 2400 mg/m^3)	PC_{20} = 38,9 mg/mL (8,4-80,0 mg/mL) correspondant à une concentration d'acétaldéhyde dans l'air de 1245 mg/m^3 Les participants à l'étude ont signalé la présence d'une toux (64 %), d'une dyspnée (57 %) et d'une irritation de la gorge (43 %) au niveau de la PC_{20}. Lorsque cette évaluation a été refaite 4 à 7 jours plus tard, les résultats n'étaient pas tout à fait les mêmes.	1245

A3. Etudes épidémiologiques

Étude	Participants	Exposition	Résultats	DSENO/DMENO
(Flamant-Hulin et al., 2010)	Enfants sains (10,3 ±0,7 ans); n = 70 Enfants asthmatiques (10,7 ±0,7 ans); n = 34	Étude transversale La pollution atmosphérique a été évaluée pendant cinq jours ouvrables dans les salles de classe et les cours d'école. La concentration de FeNO a été mesurée pour chaque participant.	Les concentrations d'acétaldéhyde étaient plus élevées dans les salles de classe que dans les cours d'école. Les concentrations moyennes dans les salles de classe étaient de 9,3 et 16,4 µg/m^3 pour les groupes faiblement et fortement exposés respectivement. Les concentrations moyennes dans les cours d'école étaient de 2,4 et 4 µg/m^3. Une augmentation de la FeNO a été observée chez les enfants sains et asthmatiques du groupe fortement exposé. En ce qui a trait à l'exposition dans les salles de classe, l'augmentation du log(FeNO) était de 0,16 (IC à 95 % : 0,07-0,26) chez les enfants sains et de 0,04 (IC à 95 % : -0,07-0,14) chez les enfants asthmatiques. Parmi les enfants sains, l'effet de l'acétaldéhyde était plus marqué chez les enfants atopiques que chez les enfants non atopiques (p=0,0081).	Sans objet

ANNEXE B : ÉTUDES TOXICOLOGIQUES

B1. Etudes portant sur l'exposition de courte durée

Étude	Participants	Exposition	Résultats	DSENO/DMENO
(Babiuk, Steinhagen et Barrow, 1985)	Rats mâles F344 (n = 4/groupe), 150-180 g	Exposition de 10 min par la tête seulement à différentes concentrations d'acétaldéhyde	Irritation sensorielle établie à partir de la diminution de la fréquence respiratoire RD_{50} = 5341 mg/m^3	DSENO/DMENO impossibles à établir
(Cassee et al., 1996a)	Rats mâles Wistar (n = 4/groupe), 240-300 g	Exposition de 30 min par le nez seulement à des concentrations d'acétaldéhyde de 5000, 8200 ou 11 600 mg/m^3	Irritation sensorielle établie à partir de la diminution de la fréquence respiratoire RD_{50} = 5439 mg/m^3	DSENO/DMENO impossibles à établir
(Kawano et al., 2012)	Souris femelles BALB/c (n = 8/groupe), âgées de 4 à 6 semaines	Souris sensibilisées aux allergènes d'acariens à qui une injection intranasale d'acétaldéhyde (50 µg)a été administrée	Hausse de l'hyperréactivité bronchique, des éosinophiles pulmonaires et des cytokines chez les souris sensibilisées à qui de l'acétaldéhyde a été administré par rapport aux souris sensibilisées seulement; aucun changement n'a été relevé chez les souris à qui de l'acétaldéhyde seulement a été administré.	Sans objet; injection intranasale
(Lam, Casanova et Heck d'A., 1986)	Rats mâles F344 (le nombre d'individus n'a pas été précisé)	0, 179, 536, 1786 ou 5357 mg/m^3 d'acétaldéhyde pendant 6 h ou 1000 mg/m^3 d'acétaldéhyde 6 h/jour x 5 jours	Augmentation de l'ADN à l'interface des milieux aqueux et organiques des homogénats de muqueuse nasale de rats (ADN de la couche interfaciale) ($p < 0,05$) après une exposition unique aux concentrations de 1786 et 5357 mg/m^3. Une augmentation des liaisons transversales ADN-protéines (ADN de la couche interfaciale) a été détectée dans la muqueuse olfactive après une exposition répétée à la concentration de 1786 mg/m^3, mais pas après une exposition unique.	Exposition unique : DSENO : 536 mg/m^3 DMENO : 1786 mg/m^3 Exposition répétée : DSENO : non établie DMENO : 1786 mg/m^3
(Matsuse et al., 2007)	Souris femelles BALB/c (n = 4/groupe)	Souris sensibilisées aux allergènes d'acariens à qui une injection intranasale d'acétaldéhyde (3 %, 50 µL) a été administrée	Hausse de l'inflammation des voies respiratoires chez les souris sensibilisées exposées à l'acétaldéhyde par rapport aux souris sensibilisées seulement; aucune inflammation n'a été relevée chez les souris à qui de l'acétaldéhyde seulement a été administré.	Sans objet; injection intranasale

(Myou et al., 1994a)	Cobayes mâles Hartley (n = 6), 350-400 g	0, 31,3, 62,5, 125 et 250 mmol d'acétaldéhyde administrés par nébuliseur pendant 15 s Les données ne permettent pas de conversion en concentration dans l'air.	Une augmentation concentration-dépendante de la bronchoconstriction a été observée; l'administration préalable de diphenhydramine a bloqué cet effet.	DSENO : 62,5 mmol (2,76 mg/mL) DMENO : 125 mmol (5,51 mg/mL) Les données ne permettent pasde conversion en concentration dans l'air.
(Myou et al., 2001)	Cobayes mâles Hartley (n = 6), 350-400 g	0, 5, 10 et 20 mg/mL d'acétaldéhyde administrés par nébuliseur pendant 20 s Les données ne permettent pas de conversion en concentration dans l'air.	Une augmentation concentration-dépendante de la bronchoconstriction a été observée; l'administration préalable de FK224 ou de capsaïcine n'a pas modifié cet effet.	DSENO : 2,5 mg/mL DMENO : 5 mg/mL Les données ne permettent pasde conversion en concentration dans l'air.
(Ortiz, Griffiths et Littleton, 1974)	Souris mâles T/O (n = 10/groupe), 18-22 g	Concentration d'acétaldéhyde de 750 mg/m^3 au départ, augmentée progressivement à 4320 mg/m^3 au cours d'une période de 10 jours, suivie d'une période de récupération (6 h)	Exposition : Les souris ont d'abord présenté de l'hyperactivité (pic d'activité à 30 min). Une dépression locomotrice et une ataxie ont suivi, et le décès de 20 % du groupe a été observé au 10^e jour. Une augmentation proportionnelle à la durée d'exposition des neurotransmetteurs de la monoamine a été signalée. Récupération : Les souris ont présenté de l'excitation, des tremblements, un hérissement des poils, un soulèvement de la queue et des convulsions pendant une période pouvant aller jusqu'à 2 h après l'arrêt de l'exposition; augmentation passagère des catécholamines dans les tissus cérébraux et retour à la normale pour toutes les concentrations de neurotransmetteurs 6 h après l'exposition.	DSENO/DMENO impossibles à établir
(Stanek et al., 2001)	Rats mâles F344 rats (n = 3-6/groupe), âgés de 45 à 70 j	0, 9, 45, 89, 179, 268, 357, 625, 893 ou 5357 mg/m^3 d'acétaldéhyde pendant 50 min	Vasodilatation au niveau des voies respiratoires supérieures lorsque la concentration est supérieure ou égale à 45 mg/m^3. Cet effet a été observé moins de 3 min après l'exposition et l'exposition à la capsaïcine a atténué la réaction. La vasodilatation est une réaction courante aux gaz irritants.	DSEO: 9 mg/m^3 DMEO: 45 mg/m^3 N'est pas jugée nocive

(Stanek et Morris, 1999)	Rats mâles F344 rats (le nombre d'individus n'a pas été précisé), âgés de 45 à 70 j	0 ou 2679 mg/m^3 d'acétaldéhyde pendant 6 h	L'exposition n'a pas augmenté le nombre de liaisons transversales ADN-protéines dans la muqueuse respiratoire.	DSENO : 2679 mg/m^3
(Steinhagen et Barrow, 1984)	Souris mâles B6C3F1 (19-27 g) et Swiss Webster (20-32 g) (n = 3-4/groupe)	Exposition de 10 min par la tête seulement à différentes concentrations d'acétaldéhyde	Irritation sensorielle établie à partir de la diminution de la fréquence respiratoire RD_{50} des souris B6C3F1 = 5236 mg/m^3 RD_{50} des souris Swiss-Webster = 5080 mg/m^3	DSENO/DMENO impossibles à établir

B2. Etudes portant sur les expositions subchronique et chronique

Étude	Participants	Exposition	Résultats	DSENO/DMENO
(Appelman, Woutersen et Feron, 1982)	Rats mâles et femelles Wistar (n = 10/sexe/groupe), poids moyen de 191 g pour les mâles et de 149 g pour les femelles	0, 714, 1786, 3929 ou 8929 mg/m^3 d'acétaldéhyde 6 h/j x 5 j/semaine x 4 semaines	Toutes les concentrations d'acétaldéhyde ont provoqué des lésions au niveau de l'épithélium olfactif. Les concentrations supérieures ou égales à 1786 mg/m^3 ont provoqué des lésions au niveau de l'épithélium respiratoire, et celles de 3929 et 8929 mg/m^3 des lésions au niveau du larynx et de la trachée. 714 mg/m^3 : 16/20 dégénérescence de l'épithélium olfactif; 0/20 dégénérescence de l'épithélium respiratoire; 0/16 dégénérescence de l'épithélium du larynx; 0/18 dégénérescence de l'épithélium de la trachée 1786 mg/m^3 : 20/20 dégénérescence de l'épithélium olfactif; 7/20 dégénérescence de l'épithélium respiratoire; 0/18 dégénérescence de l'épithélium du larynx; 0/18 dégénérescence de l'épithélium de la trachée 3929 mg/m^3 : 19/19 dégénérescence de l'épithélium olfactif; 7/19 dégénérescence de l'épithélium respiratoire; 15/18 dégénérescence de l'épithélium du larynx; 5/16 dégénérescence de l'épithélium de la trachée 8929 mg/m^3: 20/20 dégénérescence de l'épithélium olfactif; 20/20 dégénérescence de l'épithélium respiratoire; 19/19 dégénérescence de l'épithélium du larynx; 16/17 dégénérescence de l'épithélium de la trachée	DSENO : non établie DMENO : 714 mg/m^3
(Appelman et al., 1986)	Rats mâles Wistar (n = 10/groupe), 125-150 g	0, 268 ou 893 mg/m^3 d'acétaldéhyde 6 h/j x 5 j/semaine x 4 semaines	La concentration d'acétaldéhyde de 893 mg/m^3 a provoqué des lésions au niveau de l'épithélium olfactif; aucun effet n'a été observé à 268 mg/m^3. 268 mg/m^3 : 0/10 dégénérescence de l'épithélium olfactif 893 mg/m^3 : 10/19 dégénérescence de l'épithélium olfactif	DSENO : 268 mg/m^3 DMENO : 893 mg/m^3

(Aranyi et al., 1986)	Souris femelles CD1 (n = 140-193/groupe), âgées de 4 à 5 semaines	0 ou 357 mg/m^3 d'acétaldéhyde 3 h/j x 5 j Après cette exposition, les souris ont été soumises à un test de provocation par inhalation de *Klebsiella pneumoniae*.	Le pouvoir bactéricide des poumons a baissé dans le groupe exposé ($p < 0,05$). L'exposition n'a pas augmenté la mortalité après la provocation bactérienne.	DSENO : non établie DMENO : 357 mg/m^3
(Cassee et al., 1996b)	Rats mâles Wistar (n = 5/groupe)	0, 1339 ou 2679 mg/m^3 d'acétaldéhyde 6 h/j x 3 j	Nécrose concentration-dépendante de l'épithélium olfactif La plus faible concentration : 3/5 quelques cellules nécrotiques La plus forte concentration : 1/5 quelques cellules nécrotiques; 2/5 un nombre modéré de cellules nécrotiques; 1/5 plusieurs cellules nécrotiques	DSENO : non établie DMENO : 1339 mg/m^3
(Dorman et al., 2008)	Rats mâles F344 (n = 12/groupe), âgés de 8 semaines	0, 89, 268, 893 ou 2679 mg/m^3 d'acétaldéhyde 6 h/j x 5 j/semaine x 13 semaines	Les concentrations supérieures ou égales à 89 mg/m^3 ont provoqué une augmentation concentration-dépendante du nombre de lésions au niveau de l'épithélium olfactif. Les concentrations supérieures ou égales à 268 mg/m^3 ont provoqué des altérations au niveau de l'épithélium respiratoire. L'exposition n'a pas été associée à une augmentation du nombre de liaisons transversales ADN-protéines. 89 mg/m^3 : 0/12 dégénérescence de l'épithélium olfactif; 0/12 dégénérescence de l'épithélium respiratoire 268 mg/m^3 : 12/12 dégénérescence de l'épithélium olfactif; 1/12 dégénérescence de l'épithélium respiratoire 893 mg/m^3 : 12/12 dégénérescence de l'épithélium olfactif; 11/12 dégénérescence de l'épithélium respiratoire 2679 mg/m^3 : 12/12 dégénérescence de l'épithélium olfactif; 12/12 dégénérescence de l'épithélium respiratoire	DSENO : 89 mg/m^3 DMENO : 268 mg/m^3 Taux d'incidence indiqué dans l'erratum

(Feron, 1979)	Jeunes hamsters mâles syriens (n = 35/groupe)	0 ou 2679 mg/m^3 d'acétaldéhyde 7 h/j x 5 j/semaine x 52 semaines	Importantes lésions au niveau de la cavité nasale et de légers changements dans la trachée; une période de récupération de 26 semaines a permis de réduire l'étendue et la gravité des lésions. Aucune lésion néoplasique n'a été relevée.	DSENO : non établie DMENO : 2679 mg/m^3
(Feron, Kruysse et Woutersen, 1982)	Hamsters mâles et femelles syriens (n = 36/sexe/groupe), âgés de 8 semaines	0 ou 4464/2946 mg/m^3 d'acétaldéhyde 7 h/j x 5 j/semaine x 52 semaines Concentration élevée diminuée progressivement au cours des semaines 9 à 44 en raison de la gravité de l'effet	Importantes lésions au niveau des tissus nasal, trachéal et laryngé, qui ont persisté malgré une période de récupération de 26 semaines. Des lésions néoplasiques ont été relevées dans le nez et le larynx. Mâles : 24/27 lésions de l'épithélium nasal; 10/23 lésions de l'épithélium laryngé; 2/29 tumeurs nasales; 6/29 tumeurs laryngées Femelles : 21/26 lésions de l'épithélium nasal; 7/20 lésions de l'épithélium laryngé; 1/ 29 tumeurs nasales; 4/29 tumeurs laryngées	DSENO : non établie DMENO :4464/2946 mg/m^3
(Kruysse, Feron et Til, 1975)	Hamsters mâles et femelles syriens (n = 10/sexe/groupe), 72-107 g	0, 696, 2393 ou 8143 mg/m^3 d'acétaldéhyde 6 h/j x 5 j/semaine x 90 j	Légères lésions au niveau de la trachée à 2393 mg/m^3; lésions plus graves dans la cavité nasale, le larynx, la trachée, les bronches et les poumons à 8143 mg/m^3 Augmentation du poids des gonades à 8143 mg/m^3; diminution du poids des ovaires à 2393 mg/m^3	DSENO : 696 mg/m^3 DMENO : 2393 mg/m^3 Le nombre d'incidences n'a pas été fourni.
(Kunugita et al., 2008)	Souris mâles (ALDH2$^{-/-}$ et C57BL/6J de type sauvage), âgées de 12 à 16 semaines	Exposition continue à une concentration d'acétaldéhyde de 0, 223 ou 893 mg/m^3 pendant 14 j	Importante augmentation de la fréquence de micronoyaux dans les réticulocytes et mutations des gènes des TcR dans les lymphocytes T chez les souris ALDH2$^{-/-}$, mais pas chez celles de type sauvage, aux concentrations de 223 mg/m^3 et 893mg/m^3	DSENO : non établie DMENO : 223 mg/m^3
(Lacroix et al., 2002)	Cobayes mâles Hartley (n = 8/groupe), âgés de 4 semaines	0 ou 0,4 mg/m^3 d'acétaldéhyde 6 h/j x 5 j/semaine x 4 semaines La moitié des cobayes ont d'abord été sensibilisés à l'ovalbumine.	L'exposition à l'acétaldéhyde a induit une légère irritation au niveau de l'épithélium respiratoire chez les deux groupes d'animaux. Il n'y avait toutefois pas de différence au niveau des paramètres de la fonction respiratoire ou des réactions allergiques entre les deux groupes.	DSENO : non établie DMENO : 0,4 mg/m^3

(Ogawa et al., 2006)	Souris (ALDH2$^{-/-}$ et C57BL/6J de type sauvage), âgées de 16 semaines	Exposition continue à une concentration d'acétaldéhyde de 223 ou 893 mg/m^3 pendant 14 j	Aucune augmentation de la concentration urinaire de 8-OHdG n'a été observée à la concentration d'acétaldéhyde de 223 mg/m^3. Une augmentation de la concentration urinaire de 8-OHdG a été signalée après une exposition de 6 et 12 jours à la concentration de 893 mg/m^3 ($p < 0,01$); aucun effet associé à la souche n'a été observé. Les concentrations plasmatiques de malonaldéhyde sont demeurées inchangées au cours de l'étude.	DSENO : non établie DMENO : 223 mg/m^3
(Oyama et al., 2007)	Souris mâles ALDH2$^{-/-}$ et de type sauvage (n = 4-5/groupe), âgées de 10 semaines	0, 223 ou 893 mg/m^3 d'acétaldéhyde 24 h/j x 14 j	Lésions histologiques concentration-dépendantes plus graves dans la cavité nasale, le larynx, le pharynx et la trachée des souris ALDH2$^{-/-}$ Type sauvage faiblement exposées : 2/4 dégénérescence de l'épithélium respiratoire; 0/4 dégénérescence de l'épithélium olfactif; 0/4 hémorragie sous-épithéliale dans le nez; 0/4 dégénérescence de l'épithélium respiratoire dans le larynx, le pharynx et la trachée Type sauvage fortement exposées : 3/5 dégénérescence de l'épithélium respiratoire; 1/5 dégénérescence de l'épithélium olfactif; 0/5 hémorragie sous-épithéliale dans le nez; 0/5 dégénérescence de l'épithélium respiratoire dans le larynx, le pharynx et la trachée Knock-out faiblement exposées : 3/4 dégénérescence de l'épithélium respiratoire; 0/4 dégénérescence de l'épithélium olfactif; 2/4 hémorragie sous-épithéliale dans le nez; 3/4 dégénérescence de l'épithélium respiratoire dans le larynx, le pharynx et la trachée Knock-out fortement exposées : 4/5 dégénérescence de l'épithélium respiratoire; 1/5 dégénérescence de l'épithélium olfactif; 4/5 hémorragie sous-épithéliale dans le nez ; 4/5 dégénérescence de l'épithélium respiratoire dans le larynx, le pharynx et la trachée	DSENO : non établie DMENO : 223 mg/m^3

(Oyama et al., 2010)	Souris (ALDH2 $^{-/-}$ et C57BL/6J de type sauvage), âgées de 10 semaines	Exposition continue à une concentration d'acétaldéhyde de 223 ou 893 mg/m^3 pendant 14 j	Des adduits à l'ADN ont été détectés dans le tissu nasal des souris ALDH2 $^{-/-}$; toutefois, il n'est pas clair si cette augmentation est attribuable à l'acétaldéhyde, les résultats appartenant aux groupes témoins et à ceux exposés à la concentration de 893 mg/m^3 n'ayant pas été publiés. La formation d'adduits était plus importante chez les souris knock-out que chez celles de type sauvage à la concentration d'acétaldéhyde de 223 mg/m^3 ($p < 0,05$), et elle a été observée dans les tissus des poumons et de la peau dorsale. Aucun effet important associé à la souche ou à l'exposition n'a été signalé dans les adduits au niveau du tissu hépatique. Une comparaison des tissus a permis de constater que la formation d'adduits était plus importante au niveau de l'épithélium nasal ($p < 0,.01$).	DSENO : non établie DMENO : 223 mg/m^3
(Saldiva et al., 1985)	Rats mâles Wistar (n = 12/groupe), poids moyen de 195 g	0 ou 434 mg/m^3 d'acétaldéhyde 8 h/j x 5 j/semaine x 5 semaines	Réaction inflammatoire dans la cavité nasale, y compris une hyperplasie de l'épithélium olfactif et une infiltration des cellules inflammatoires dans la sous-muqueuse. Les changements au niveau de la mécanique respiratoire seraient attribuables à des dommages physiques survenus lors de l'examen.	DSENO : non établie DMENO : 434 mg/m^3
(Shiohara et al., 1985)	Rats mâles Sprague-Dawley (n = 6/groupe), poids moyen de 250 g	0 ou 0,3 mmol d'acétaldéhyde dans l'air (20 min x 4)/j pendant 2 à 21 semaines (correspondant à 0 ou 13 mg/m^3)	Augmentation de l'activité de la Na^+,K^+-ATPase dans la membrane des vésicules synaptiques et les fractions microsomales du tissu du cortex cérébral	DSENO : non établie DMEO : 13 mg/m^3 Cet effet pourrait être attribuable à l'interaction de l'acétaldéhyde avec la membrane plasmique plutôt qu'à un effet direct de l'acétaldéhyde sur cette enzyme de transport.

(Woutersen et al., 1984; Woutersen et al., 1986; Woutersen et Feron, 1987)	Rats mâles et femelles Wistar (n = 105/sexe/groupe)	0, 1339, 2679 ou 5357/1786 mg/m^3 d'acétaldéhyde 6 h/j x 5 j/semaine x 28 mois Concentration la plus élevée diminuée progressivement sur une période de 15 mois en raison de la gravité des effets	Des altérations au niveau de l'épithélium olfactif ont été observées pour toutes les concentrations ainsi que d'autres au niveau de l'épithélium respiratoire et du larynx aux concentrations de 2679 et 5357/1786 mg/m^3, et une rhinite et une sinusite à 5357/1786 mg/m^3. Après une exposition de 52 semaines, suivie d'une période de récupération de 52 semaines, une certaine régénération de l'épithélium olfactif a été observée dans les groupes exposés aux concentrations de 1339 et 2679 mg/m^3. Incidence de tumeurs nasales : Mâles témoins :1/49 carcinome des cellules squameuses; 0/49 adénocarcinome Mâles faiblement exposés : 1/52 carcinome des cellules squameuses; 16/52 adénocarcinome Mâles modérément exposés : 10/53 carcinome des cellules squameuses; 31/53 adénocarcinome Mâles fortement exposés : 15/49 carcinome des cellules squameuses; 21/49 adénocarcinome Femelles témoins : 0/50 carcinome des cellules squameuses; 1/50 adénocarcinome Femelles faiblement exposées : 0/48 carcinome des cellules squameuses; 6/48 adénocarcinome Femelles modérément exposées : 5/53 carcinome des cellules squameuses; 26/53 adénocarcinome Femelles fortement exposées : 17/53 carcinome des cellules squameuses; 21/53 adénocarcinome	DSENO : non établie DMENO : 1339 mg/m^3

ANNEXE C : AUTRES LIGNES DIRECTRICES ET ÉVALUATIONS

C1. Lignes directrices pour l'exposition de courte durée

Aucune ligne directrice pour l'exposition de courte durée à l'acétaldéhyde n'a été établie dans la *Liste des substances d'intérêt prioritaire, rapport d'évaluation : acétaldéhyde* publiée par le gouvernement du Canada (Environnement Canada et Santé Canada, 2000).

La California EPA (2008) a établi un niveau d'exposition de référence pour une exposition aiguë d'une heure de 470 µg/m^3. Ce niveau de référence repose sur la limite inférieure de l'intervalle de confiance de la PC_{20} (142 mg/m^3) provenant d'une étude de bronchoconstriction menée auprès de sujets asthmatiques (Prieto et al., 2000). Un facteur d'incertitude de 300 (10 pour l'extrapolation d'une DMENO à une DSENO, et 30 pour l'exacerbation de l'asthme chez les enfants et une sensibilité accrue à la métacholine) a été appliqué à cette valeur.

L'U.S. EPA (2008) a établi une valeur limite AEGL (*acute exposure guideline limit*) de 45 ppm (81 mg/m^3) pour des effets non invalidants et une durée d'exposition de dix minutes à huit heures. Cette valeur repose sur l'étude d'exposition humaine menée par Sim et Pattle (1957) qui a signalé la présence d'une légère irritation au niveau des voies respiratoires supérieures en l'absence d'une irritation oculaire après une exposition de 30 minutes à une concentration d'acétaldéhyde de 134 ppm (239 mg/m^3). Un FI de 3 a été appliqué pour tenir compte de la variabilité intraspécifique.

L'OMS (1995) a établi une concentration tolérable de 2 mg/m^3 reposant sur la propriété irritante de l'acétaldéhyde pour l'homme. Cette valeur est basée sur une DSENO de 45 mg/m^3 associée à une irritation chez des volontaires (Silverman, Schulte et First, 1946), à laquelle un FI de 20 (10 pour la variabilité intraspécifique et 2 pour la mauvaise qualité des données) a été appliqué.

L'Anses (2014) a établi une ligne directrice pour l'exposition de courte durée d'une heure de 3 mg/m^3. Cette valeur repose également sur la limite inférieure de l'intervalle de confiance de la PC_{20} (142 mg/m^3 ou 79 ppm) provenant d'une étude de bronchoconstriction menée auprès de sujets asthmatiques (Prieto et al. 2000). Un facteur d'incertitude de 45 (5 pour l'extrapolation d'une DMENO à une DSENO, 3 pour la variabilité interindividuelle et 3 pour les incertitudes présentes dans la base de données – la transposition d'une concentration liée à une exposition par nébuliseur à une concentration dans l'air) a été appliqué.

Tableau C1. Lignes directrices pour l'exposition de courte durée provenant d'évaluations antérieures

Organisation	Limite d'exposition	Effet sur la santé
California EPA (2008)	470 µg/m^3 (1 h)	Bronchoconstriction
U.S. EPA (2008)	81 000 µg/m^3 (81 mg/m^3)(10 min à 8 h)	Irritation des voies respiratoires supérieures
OMS (1995)	2000 µg/m^3 (2 mg/m^3)	Irritation
Anses (2014)	3000 µg/m^3 (3 mg/m^3)(1 h)	Bronchoconstriction

C2. Lignes directrices pour l'exposition chronique produisant des effets non néoplasiques

Des évaluations antérieures ont établi des valeurs guides relatives à l'exposition chronique ou de longue durée à l'acétaldéhyde reposant sur la dégénérescence de l'épithélium olfactif chez le rat. Ce sont les études d'exposition subchronique menées chez le rat par Appelman et al. (1982, 1986) qui ont servi de base à l'établissement de ces valeurs guides.

Le gouvernement du Canada (Environnement Canada et Santé Canada, 2000) a établi une concentration tolérable de 390 µg/m^3 pour l'exposition chronique produisant des effets non néoplasiques. Sur la base des études d'Appelman (1982, 1986), la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la concentration admissible a été fixée à 218 mg/m^3. Cette valeur a ensuite été ajustée pour tenir compte de l'exposition continue (6 h/24 h x 5 j/7 j). Un FI de 100 (10 pour la variabilité interspécifique et 10 pour la variabilité intraspécifique) a été appliqué.

Se servant des mêmes études, l'U.S. EPA (1991) a défini une CRf pour une exposition par inhalation de 9 µg/m^3 basée sur une DSENO de 273 mg/m^3 (150 ppm), ajustée pour tenir compte d'une exposition continue (6 h/24 h x 5 j/7 j). Une CEH a ensuite été calculée à l'aide d'un rapport de dépôt de 0,18 pour la région extrathoracique (CEH = 8,7 mg/m^3). Ce rapport tient compte des différences pharmacocinétiques et non pharmacodynamiques entre l'animal et l'homme. Un FI de 1000 (10 pour les populations humaines sensibles, 10 pour la transposition d'une exposition subchronique à chronique, et 10 pour la variabilité interspécifique et pour des données incomplètes) a été appliqué.

La California EPA (2008) a défini un niveau d'exposition de référence chronique de 140 µg/m^3. Les études d'Appelman (1982, 1986) ont permis d'établir une CA_{05} (concentration provoquant une augmentation de 5 % de la fréquence des effets non néoplasiques) de 178 mg/m^3. Un facteur d'ajustement dosimétrique de 1,36 évalué à partir du modèle PBPK de Teeguarden et al. (2008) y est appliqué, puis la CEH ajustée pour tenir compte d'une exposition continue (6 h/24 h x 5 j/7 j). Un FI de 300 ($10^{0,5}$ pour la transposition d'une exposition subchronique à chronique, $10^{0,5}$ pour les différences toxicodynamiques, $10^{0,5}$ pour la variabilité toxicocinétique chez l'homme et 10 pour la variabilité toxicodynamique chez l'homme [risque d'exacerbation de l'asthme chez les enfants]) a également été appliqué.

L'Anses (2014) a établi une ligne directrice pour l'exposition de longue durée de 160 µg/m^3 qui repose sur une DMENO de 90 mg/m^3 provenant d'une étude de 13 semaines chez le rat (Dorman et al., 2008). Un FI de 75 (2,5 pour les différences toxicodynamiques et les incertitudes résiduelles, 10 pour la variabilité intraspécifique et les sous-populations sensibles, et 3 pour l'utilisation d'une étude d'exposition subchronique) a été appliqué.

Tableau C2. Lignes directrices pour l'exposition produisant des effets non néoplasiques provenant d'évaluations antérieures

Organisation	Limite d'exposition ($\mu g/m^3$)	Effet sur la santé
Environnement Canada et Santé Canada (2000)	390	Dégénérescence de l'épithélium olfactif
U.S. EPA (1991)	9	Dégénérescence de l'épithélium olfactif
California EPA (2008)	140	Dégénérescence de l'épithélium olfactif
Anses (2014)	160	Dégénérescence de l'épithélium olfactif

C3. Évaluations de la cancérogénicité

Comme il a été indiqué précédemment à la section 5.1.3, le CIRC (1999) a classé l'acétaldéhyde comme cancérogène du groupe 2B (peut-être cancérogène pour l'homme) avant d'établir qu'il existait suffisamment de preuves chez l'homme de sa cancérogénicité associée à la consommation de boissons alcoolisées (CIRC, 2012). Toutefois, cette dernière monographie n'aborde pas la cancérogénicité associée à l'inhalation d'acétaldéhyde.

La quantification du risque de cancer établie dans la plupart des évaluations antérieures repose sur le développement de tumeurs nasales (carcinomes des cellules squameuses et adénocarcinomes) chez les rats mâles dans une étude de cancérogénicité menée par Woutersen et al. (1984, 1986). Le groupe fortement exposé a été exclu de l'analyse, le niveau d'exposition ayant été diminué au cours de l'étude en raison d'un retard de croissance, de détresse respiratoire, de perte de poids et de mortalité à la concentration initiale.

Le gouvernement du Canada (Environnement Canada et Santé Canada, 2000) s'est servi d'un modèle linéaire multi-étapes avec ajustement pour l'exposition continue pour calculer le pouvoir tumorigène (CT_{05} représentant une augmentation de 5 % de l'incidence du risque du cancer) de 86 mg/m^3. Le risque unitaire correspondant est de $5{,}8 \times 10^{-7}$ $(\mu g/m^3)^{-1}$, alors que 17,2 $\mu g/m^3$ représente le niveau de risque de 10^{-5}. Comme indiqué à la section 5.4, cette valeur a été modifiée dans cette évaluation en raison de nouvelles données liées au mode d'action.

L'U.S. EPA (1987) a classé l'acétaldéhyde dans le groupe B2 comme cancérogène probable chez l'homme, soulignant que les preuves épidémiologiques de sa cancérogénicité chez l'homme étaient inadéquates. Un modèle linéarisé multi-étapes a été utilisé pour déterminer la limite supérieure du risque unitaire de $2{,}2 \times 10^{-6}$ $(\mu g/m^3)^{-1}$ pour une exposition continue par inhalation pendant toute la vie. Le niveau de risque correspondant de 10^{-5} est de 4,5 $\mu g/m^3$.

L'Office of Environmental Health and Hazard Assessment de la California EPA (1993) a utilisé un modèle linéarisé multi-étapes avec différents facteurs d'extrapolation interspécifique qui lui a permis de situer la limite supérieure du risque unitaire entre $0{,}54 \times 10^{-6}$ et 15×10^{-6} $(\mu g/m^3)^{-1}$. La valeur de $2{,}7 \times 10^{-6}$ $(\mu g/m^3)^{-1}$ a été sélectionnée comme étant la meilleure estimation, alors que 3,7 $\mu g/m^3$ représente le niveau de risque de 10^{-5}.

L'OMS (1995) s'est servie des approches non linéaire et linéaire pour déterminer sa valeur guide pour la cancérogénicité de l'acétaldéhyde, étant donné l'incertitude liée au mécanisme de

développement des tumeurs. En ce qui a trait à l'approche non linéaire, il a été établi que l'induction de tumeurs était liée à l'irritation des voies respiratoires supérieures. Une concentration tolérable de 300 $\mu g/m^3$ a donc été calculée en se basant sur une DSENO de 275 mg/m^3 pour l'irritation chez le rat provenant d'une étude de quatre semaines (Appelman et al., 1986) à laquelle un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour la variabilité interspécifique, 10 pour la variabilité intraspécifique et 10 pour la durée de l'étude et la sévérité de l'effet) a été appliqué. Pour l'approche linéaire, le risque de cancer s'est basé sur l'approche linéarisée multi-étapes par défaut de l'étude de cancérogénicité menée par Woutersen et al. (1986). La concentration associée à une augmentation de 10^{-5} du risque de cancer (niveau de risque de 10^{-5}) variait entre 11 et 65 $\mu g/m^3$.

Il convient de noter que l'Anses (2014) n'a pas proposé de ligne directrice pour l'exposition à l'acétaldéhyde produisant des effets cancérogènes. La dégénérescence de l'épithélium olfactif (l'effet sur lequel repose sa ligne directrice pour l'exposition de longue durée) précédant la survenue de cancer dans son évaluation, elle affirme que la protection contre les effets non cancérogènes offrira également une protection contre le cancer.

Tableau C3. Lignes directrices pour l'exposition produisant des effets néoplasiques provenant d'évaluations antérieures

Organisation	Concentration			
	CT $\mu g/m^3$	CT_{05} $\mu g/m^3$	Risque unitaire $(\mu g/m^3)^{-1}$	$\mu g/m^3$ pour un risque de 1×10^{-5}
Environnement Canada et Santé Canada (2000)		86 000	$5,8 \times 10^{-7}$	17,2
California EPA (1993)			$2,7 \times 10^{-6}$	3,7
U.S. EPA (1987)			$2,2 \times 10^{-6}$	4,5
OMS (1995)	300		$1,5 \times 10^{-7}$ à $9,1 \times 10^{-7}$	11-65

Notes : CT = concentration tolérable (calcul non linéaire); CT_{05} = pouvoir tumorigène (représente une augmentation de 5 % de l'incidence du risque de cancer)